CEREBROVASCULÄRE NEBENWIRKUNGEN ORALER CONTRACEPTIVA

(Eine Literaturübersicht)

Elmar Zollner

1980

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor : Prof. Dr. A. Schrader

CEREBROVASCULÄRE NEBENWIRKUNGEN ORALER CONTRACEPTIVA

(Eine Literaturübersicht)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elmar Zollner

aus

München

Jahr

1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Láhoda

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 1

Cerebrovasculäre Ereignisse
1. Arterielle Veränderungen 4
2. Venöse Veränderungen 18
3. Cerebrovasculäre Veränderungen allgemein 27

Cephalgien
1. Migräne 31
2. Diffuse Kopfschmerzen 45

Diskussion 54

Zusammenfassung 65

Literaturverzeichnis 66

Lebenslauf 78

EINLEITUNG

Seit PINCUS und Mitarbeiter (89) 1956 zum ersten Mal Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparate zur Schwangerschaftskontrolle einsetzten, und seit der Einführung oraler Contraceptiva (OC) 1960 in den USA, erhob sich heftig die Diskussion über mögliche Nebenwirkungen. In der Öffentlichkeit stand die der Krebserregung im Vordergrund - neurologische Nebenwirkungen blieben relativ unbeachtet. Aber schon 1962 berichtete LORENTZ (74) von einem Fall cerebraler ischämischer Läsion. Als die Aufmerksamkeit auf dieses Problem gelenkt war, häuften sich in den darauffolgenden Jahren die Veröffentlichungen zunehmend, vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum.
Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über Veröffentlichungen "cerebrovasculärer Nebenwirkungen oraler Contraceptiva", soweit sie zugänglich waren, aus der englisch- und deutschsprachigen Literatur zu geben.
Bei der Fülle des Materials, allein in den drei Jahren von 1967 bis 1969 wurden 469 Literaturnachweise über Nebenwirkungen nach OC gesammelt LITERATURE SEARCH (73), war eine Beschränkung auf exemplarische Arbeiten unumgänglich. Dies erweist sich jedoch als ausreichend für die Darstellung der Problematik cerebrovasculärer Nebenwirkungen. Des weiteren werden nur die wichtigsten, d.h. in der Praxis relativ am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen dargestellt, einzelne Beobachtungen verschiedener Autoren über Erscheinungen wie Pseudotumor cerebi (HUISMANS (55), WALSH (117)), Chorea (MUMENTHALER (81)) und Epilepsie (RABE (94)), ebenso wie ophthalmologische Veränderungen bleiben unberücksichtigt.

Bei der Durchsicht der Arbeiten kristallisierten sich zwei Gruppen von Erkrankungen heraus:
1. Die cerebrovasculären Ereignisse, unterschieden je nach Beteiligung der Arterien- oder Venenstro mbahn und den daraus resultierenden Symptomen.
2. Die Cephalgien, unterteilt in a) echte Migräne und b) diffuse Kopfschmerzen.
Nun stellt sich die Frage, inwieweit ein kausaler Zusammenhang besteht zwischen OC und diesen neurologischen Krankheitsbildern und, wenn ja, weiter: sind die OC alleine auslösend oder müssen noch andere Faktoren hinzukommen?
Ebenso gilt es zu untersuchen, welche Hormonkomponente, die Östrogene oder die Gestagene, für die jeweiligen Veränderungen verantwortlich zu machen ist oder ob es an ihrem Zusammenwirken liegt.
Diese Fragen sollen anhand von klinischen Fallstudien und epidemiologischen Erhebungen aus der Literatur zu beantworten versucht werden. Dabei liegen die Schwierigkeiten bei der Beweisführung auf der Hand. Sie sind einmal begründet in den methodologischen Unterschieden bei den Arbeiten der verschiedenen Autoren, was Vergleiche zwischen den untersuchten Kollektiven bisweilen sehr erschwert, darüber hinaus wird die Aussagekraft der Ergebnisse oft durch die Art der Probandenauswahl oder die geringe Fallzahl erheblich eingeschränkt.
Zum anderen ergeben sich die Schwierigkeiten aus den Krankheitsbildern selbst. Dies gilt für die sogenannten idiopathischen Insulte, für die sich OC als Erklärung jetzt anbieten, wie für die Migräne, deren Entstehung unbekannt und deren physiologischer Ablauf umstritten ist, und in noch stärkerem Maße für die diffusen Kopfschmerzen, die ja bekanntlich die neurologische Antwort

auf verschiedenartigste Reize sind. Hier nun den exakten und definitiven Beitrag der OC, bei Entstehung und Verlauf dieser Veränderungen, zu isolieren, gleicht der Suche nach der berühmten Nadel im Heuhaufen. Dessen muß man sich beim Werten der Untersuchungsergebnisse stets bewußt sein und dies erklärt auch die Zurückhaltung der meisten Autoren bei der Interpretation ihrer Befunde. Unabhängig davon versuchen dennoch einige Autoren mögliche Wirkungsmechanismen der OC im Gehirn aufzuzeigen, und diese Diskussion über die Rolle der OC in der Ätiologie und Pathogenese cerebrovasculärer und cerebraler Veränderungen wird ebenso wiedergegeben wie die Einschätzung der Höhe des Erkrankungsrisikos.
Aus der großen sozialmedizinischen Bedeutung der OC, als Mittel der Geburtenregelung, ergibt sich die Notwendigkeit auf die Inzidenz und die Prognose der neurologischen Ereignisse näher einzugehen. Dabei ist vor allem die Frage des Erkrankungsrisikos bei OC-Einnahme wichtig, um die Proportionen zwischen Gefährdung einerseits und Nutzen in der Empfängnisverhütung andererseits richtig beurteilen zu können. Handelt es sich bei den OC doch um einen medikamentösen Eingriff in den gesunden Organismus, dem sich allein in der BRD etwa 2,5 Millionen Frauen unterziehen, die ein Recht darauf haben, von der Medizin die nebenwirkungsärmsten Mittel, aber auch die wirksamsten und dabei gefahrlosesten Methoden zur Empfängnisverhütung zur Verfügung gestellt zu bekommen.

CEREBROVASCULÄRE EREIGNISSE

1. Arterielle Veränderungen

ALTSHULER et al. (1) veröffentlichten den Sektionsbefund einer 26-jährigen Frau. Sie litt seit längerer Zeit unter einer leichten Migräne. Nach 8 Monaten OC-Einnahme traten plötzlich Nackensteife und eine spastische Hemiparese links auf. Die Untersuchungen blieben ergebnislos, die Therapie zeigte keinen Erfolg. Bei der Autopsie fand man eine Thrombosierung beider Aa. carotis internae und der rechten A. cerebri media mit multifokalen fibrinoiden Degenerationen der kleinen Arterien und multiple Gebiete haemorrhagischer Infarkte. In den Papillarmuskeln des Herzens wurden ebenfalls Degenerationen der Arteriolen mit Infarzierungen festgestellt. Die Autoren bemerken, daß die haemorrhagische Natur der Nekrosen dadurch erklärt werden könne, daß die Unterbrechung der Zirkulation nicht vollständig war und die kleineren Gefäße innerhalb der betroffenen Areale erhöhte Permeabilität aufwiesen.
Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns ergab folgendes: Betroffen waren die kleinen intracerebralen Gefäße. Innerhalb und außerhalb der befallenen größeren Gebiete erschienen häufig Dilatationen der Gefäße, Stase, Erythrodiapedese, intramurale Haematome und laminare Aufsplitterung der Gefäßwände. Innerhalb der Herde erschienen die Gefäßwände vollständig aufgelöst. Bei den Kapillaren sah man fibrinoide Verschwellungen. Diese Läsionen zeigen, daß die Zerstörung durch das auslösende Agens sich nicht auf Hyperkoagulabilität in den größeren Gefäßen beschränkte, sondern genauso die cerebrale Mikrozirkulation betraf.
Die Autoren schließen daraus, daß bei vorher ge-

sunden Frauen, die OC nehmen, ohne atheromatöse Veränderungen, Thrombosen in den großen Arterien auftreten können.
REISNER (45) berichtet von 17 Patientinnen, bei denen es während der Einnahme von OC zum Auftreten cerebraler Insulte gekommen war. 13 Pat. waren zwischen 20 und 31 Jahren, 4 Pat. zwischen 39 und 52 Jahren. Die OC-Einnahmezeiten betrugen zwischen 3 Monaten und 5 Jahren, im Durchschnitt 16 Monate. Bei 7 Pat. konnten angiographisch Gefäßverschlüsse nachgewiesen werden, 2 mal war die A. carotis communis, 2 mal die A. carotis interna und 3 mal die A. cerebri media betroffen.
Faßt man alle erhebbaren anamnestischen Krankheitszustände zusammen, so zeigt sich, nach REISNER, daß vor allem vasomotorische Kopfschmerzen, und da besonders Migräne, gehäuft bei jungen Frauen bestanden, die später cerebrale Insulte erlitten.
Es finden sich eine Reihe von gemeinsamen Faktoren, Adipositas, Hypertonie, Phlebitiden, welche anscheinend die Disposition zum Auftreten cerebraler Insulte begünstigen, wenn gleichzeitig durch verschieden lange Zeit OC eingenommen werden.
Die klinischen Bilder waren immer durch Halbseitenlähmungen verschiedener Intensität charakterisiert, wobei diese zum Teil motorisch allein oder motorisch und sensibel gemischt nachweisbar waren. 12 mal waren die Lähmungen linksseitig, 5 mal rechts. REISNER schlußfolgert: "Durch die ständig anwachsende Zahl von Beobachtungen über Thrombosen cerebraler Gefäße und cerebraler Insulte ohne angiographisch nachweisbarer Verschlüsse bei jungen Frauen, die OC konsumieren, wird es immer wahrscheinlicher, daß hier ursächliche Zusammen-

hänge bestehen. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs ergibt sich jedoch vorläufig vorwiegend auf Grund klinischer Beobachtungen."
SHAFEY und SCHEINBERG (101) beobachteten innerhalb von 18 Monaten einige junge Frauen im Alter von 18 - 40 Jahren, die OC nahmen und mit neurologischen Symptomen zu ihnen kamen. Darunter waren 5 Fälle cerebraler Arterienverschlüsse und ein tödlicher Fall einer Thrombose des Sinus sagittalis superior. Bei allen 4 angiographierten Patientinnen zeigten die Gefäße, die das Infarktareal versorgten, Einschnürungen, einer Perlenkette gleich, und in einem Fall war die Verengung und Segmentation der A. carotis interna so diffus,als ob eine "Arteriitis" vorläge. Diese angiographischen Veränderungen traten auch bei der Patientin mit Sinusthrombose auf. Drei der 6 Pat. mit cerebralem Infarkt hatten Hochdruck oder eine Familienanamnese zu Gefäßerkrankungen.
SHAFEY/SCHEINBERG stellen fest, daß ihre Erfahrungen keinen Zusammenhang zwischen OC und neurologischen Nebenwirkungen beweisen. Trotzdem sind sie von der Tatsache beeindruckt, daß in 18 Monaten 4 Pat. unter 30 Jahren mit cerebrovasculären Verschlußkrankheiten auftraten, während es in den 5 Jahren von 1958 bis 1962 nur zwei Patientinnen waren.
BICKERSTAFF und HOLMES (8) sahen von 1954 bis 1963, also innerhalb 10 Jahren, 25 Pat. unter 45 Jahren mit Gefäßprozessen, von denen keine ein thromboseförderndes Medikament bekam. Die gleiche Zahl, ebenfalls 25 Pat., wurde in den 3 Jahren von 1964 bis 1966 behandelt, 18 hatten OC eingenommen. Von 12 weiteren Pat., die 1967/68 diagnostiziert

wurden, war das Gebiet der A. vertebrobasilaris, das man für einen seltenen Ort von Schlaganfällen bei jungen Personen hielt, in 6 von 18 Fällen betroffen.

GARDNER et al. (33) berichten von 9 Pat. im Alter von 23 bis 45 Jahren, die OC nahmen und neurologische Beschwerden unterschiedlicher Stärke bekamen. Alle hatten Kopfschmerzen vor dem Einsetzen der Symptome, die bei 5 vorübergehend waren, bei 4 Patientinnen aber zu Dauerschäden führten. Einige Wochen nach Krankheitsbeginn wurden bei 2 Pat. Angiographien gemacht, die ausgedehnte Verengungen oder Verschlüsse der kleineren Cerebralarterien zeigten.

ASK-UPMARK (3) hat 4 Verschlüsse der A. vertebrobasilaris rechts bei Frauen im Alter von 18,24 und 40 Jahren, die OC einnahmen, diagnostiziert. Er meint, daß diese Schädigungen bei OC-Konsumentinnen idiopathischen oder beschleunigten degenerativen Prozeß widerspiegeln, da eher alte Menschen von solchen Verschlüssen betroffen sind.

BERGERON und WOOD (7) beobachteten einen Anstieg der Verschlußkrankheiten, die auf Hormone zurückzuführen sind, von einem Fall 1960 (Postpartum - Schlaganfall) auf 8 Pat. 1966, die OC einnahmen. Das Durchschnittsalter der Pat. betrug 30 Jahre, die Durchschnittseinnahmezeit 16 Monate. Außer in einem Fall waren die Äste der A. cerebri media betroffen.

FOGELHOLM und NARVA (32) haben 15 Fälle untersucht, das Alter lag zwischen 19 und 40 Jahren, im Durchschnitt bei 30 Jahren. Die Frauen hatten OC 3 bis 36 Monate lang eingenommen, 14 Monate durchschnittlich. Vor dem Gebrauch der OC hatten 2 Pat. Migräne und eine erlitt einen transienten ischämischen Anfall. Unter der Medikation traten bei 10 Pat.

Hemiparesen unterschiedlichen Grades auf, davon 8 rechtsseitig, Dysphasien und bei zweien teilweise oder vollständige Erblindung eines Auges. Allen gemeinsam war das plötzliche Auftreten und die schnelle Entwicklung der Symptomatik, bei 8 Pat. blieben Dauerschäden. In 5 Fällen konnten angiographisch Thrombosen nachgewiesen werden, 4 Verschlüsse der A. cerebri media und einer der A. carotis interna.

JACOBS et al. (60) berichten von 3 jungen Frauen, bei denen cerebrovasculäre Erkrankungen angiographisch nachgewiesen wurden, Verschluß der A. cerebri media, Verengung der A. carotis interna. Die Patientinnen im Alter von 17,29 und 31 Jahren hatten OC mehrere Wochen bis 6 Monate genommen, bekamen nach Beginn der Medikation starke Kopfschmerzen, schließlich entwickelten sich Hemiparesen und Aphasien. Nach Absetzen der OC gingen die neurologischen Ausfälle zurück, die Kopfschmerzen traten nicht wieder auf. Die Patientinnen hatten vorher keine neurologischen oder Gefäßerkrankungen. Die Analyse des Einsetzens der Symptome, so die Autoren, zeigt einen direkten und zeitlichen Zusammenhang zum Gebrauch von OC, sie schließen daraus auf OC als ursächlichen Faktor.

KJAER et al. (64) publizierten 20 Fälle, 19 davon wurden angiographisch untersucht. Das Alter betrug 19 bis 38 Jahre, der OC-Gebrauch schwankte von 4 Monaten bis 4 Jahren. Als Symptome traten auf: Hemianopsie, Hemiparästhesie, Hemiparese, Aphasie und leichte geistige Beeinträchtigung. Kein Fall endete tödlich.

Die Patienten waren vorher gesund, wiesen keine praedisponierenden Faktoren auf, so daß die Autoren zu dem Schluß kommen, daß insgesamt offensichtlich keine Faktoren außer den OC die cerebralen Insulte erklären können.

Innerhalb von 5 Jahren wurden bei ENZELL und LINDEMALM (28) 14 Pat. wegen akuter cerebrovasculärer Läsionen eingeliefert. Das Alter betrug 20 bis 44 Jahre, die OC-Einnahmezeit 3 Monate bis 5 Jahre, keine praedisponierenden Faktoren. Während bisher nur von Thrombosen berichtet wurde, die in den Hirngefäßen entwickelt wurden, konnten die Autoren bei 4 Pat. cerebrale Embolien nachweisen, beim Rest waren sie wahrscheinlich. Die Herkunft der Embolie konnte nicht geklärt werden. Am häufigsten betroffen war wieder die A. cerebri media.

Im Krankengut von OKAWARA et al. (83) fanden sich 2 cerebrale Arterienverschlüsse. Eine 39-jährige Patientin, die verstarb, hatte 5 Jahre OC genommen. Im Angiogramm war der Verschluß der Basalarterien zu sehen, mit basaler Teleangiektasie und Rete mirabile. Die zweite Patienten, 25 Jahre alt, 3 Jahre OC-Gebrauch, hatte im Angiogramm eine Stenose der A. carotis interna, der A. cerebri media rechts, der A. cerebri anterior links und ebenfalls Teleangiektasien und Rete mirabile. Die beiden Fälle legen nahe, so die Autoren, daß es eine erworbene und fortschreitende Form von cerebralen Arterienverschlußkrankheiten gibt, die möglicherweise auf den Gebrauch von OC zurückgeführt werden können.

In einem Zeitraum von 3 Jahren wurden von PENDL (86) 26 Fälle cerebrovasculärer Ereignisse unter OC beobachtet. Es handelte sich dabei um Frauen vom 20. bis zum 40. Lebensjahr, mit einer Häufung in der dritten Dekade. Die Dauer der Medikation lag im überwiegenden Teil unter drei Jahren (16 Fälle) bei 8 Pat. bei 4 Jahren und mehr. Fälle mit klinisch nachweisbaren Vitien oder anderweitig erklärbarer Genese eines cerebralen Insults wurden ausgeschlossen.

Bei den klinischen Manifestationen herrschte die insultartig auftretende Hemiparese oder -plegie mit 8 Fällen vor, Anfallsgeschehen waren mit 3 Fällen und migräniforme Beschwerden mit 10 Fällen, fünf als Migraine accompagnée, vertreten. Ein Zusammenhang der thromboembolischen Ereignisse mit der Einnahme von OC kann auf Grund der Verlaufsbeobachtungen angenommen werden, zeigten doch 20 der 26 Fälle eine Erholung oder Besserung nach Absetzen der Medikation.

Von den 26 erfaßten Fällen cerebrovasculärer thromboembolischer Ereignisse unter OC wählte PENDL (85) zwei Fälle passagerer Mediaverschlüsse rechts aus. Beide Pat. zeigten Aphasie bei schlaffer Hemiparese links mit plötzlichem Beginn. Die Angiographie unmittelbar nach den Anfällen ergab in einem Fall den Verschluß der A. cerebri media rechts, im anderen den Verschluß der A. praerolandica und A. rolandica. Nach kompletter Rückbildung der Anfälle innerhalb weniger Stunden ergab die Kontrollangiographie eine normale Darstellung der Gefäße.

WENIG (118) sah in seinem Krankengut 13 frische, spontan entstandene ischämische cerebrale Insulte. Davon 8 unter OC. Das Alter der Pat. betrug 29 - 48 Jahre, im Durchschnitt 40 Jahre, die Dauer der Medikation zwischen 15 Tagen und 9 Jahren, bei der Mehrzahl 3 Jahre und mehr. Nach Prodromen, wie Kopfschmerzen, bekamen 7 von den 8 OC-Konsumentinnen Halbseitenlähmungen.

KRANKENHAGEN und KÖHLER (65) geben einen Überblick der bis 1971 veröffentlichten Fälle über cerebrale Durchblutungsstörungen unter OC. (Tabelle 1) Weiterhin erstellten sie Diagramme über den Zusammenhang zwischen Alter (Abb. 1), Dauer (Abb. 2) der OC-Einnahme, Östrogengehalt (Abb. 3) der OC einerseits und dem Auftreten der neurologischen Symptome

andererseits. Dabei zeigte sich bei der Altersverteilung eine besondere Häufung in der Dekade zwischen 25 und 35 Jahren, einer Altersgruppe, bei der Gehirnarteriosklerosen pathogenetisch nicht ins Gewicht fallen, zumal Risikopatienten ausgesondert wurden. Auffallend ist weiterhin das Auftreten der Symptome schon nach relativ kurzer Einnahmezeit, von wenigen Tagen bis zu einem Jahr, wobei die Präparate mit hohem Östrogengehalt eine größere Inzidenz aufwiesen.
Summa summarum meinen KRANKENHAGEN/KÖHLER, daß der Zusammenhang zwischen Einnahme der OC und cerebralen Durchblutungsstörungen zwar noch nicht erwiesen ist, die zahlreichen Berichte aus der Literatur und eigene Erfahrungen jedoch zur Vorsicht mahnen.
Abschließend sei noch auf eine epidemiologische Studie von JENNET und CROSS (61) hingewiesen. Sie berichten über 104 Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren, die in den 10 Jahren von 1956-65 wegen Carotisverschlüssen behandelt wurden. Sie schlossen, daß es keinen Hinweis gäbe, daß OC verantwortlich seien für die Entwicklung oder Begünstigung cerebraler Arterienverschlüsse bei jungen Frauen.
MASI und DUGDALE (76) halten dem entgegen, daß nach obiger Studie, während der letzten 3 Jahre (1963-65) die Zahl der nichtschwangeren Insultpatientinnen tatsächlich anstieg, im Vergleich zu den 7 vorhergehenden Jahren. Im Durchschnitt wurden von 1956-62 drei nichtschwangere Insultpatientinnen eingeliefert, danach aber 7 im Schnitt, fünf 1963, sechs 1964 und 10 1965. Bei den 23 schwangeren Insultpatientinnen konnte so ein Anstieg nicht festgestellt werden. 17 wurden während der ersten sieben Jahre eingeliefert, sechs während der letzten drei Jahre.

Soweit die Berichte über arterielle Veränderungen, vor allem im Gebiet der A. cerebri media, die nach Prodromerscheinungen zu Halbseitenlähmungen führten und auf die Wirkung der OC zurückgeführt werden.

Tab. 1: Zusammenstellung einiger Fälle cerebraler arterieller Durchblutungsstörungen nach dem Gebrauch oraler Antikonzeptiva (verändert nach KRANKENHAGEN/KÖHLER (65)

JAHR	AUTOR	FÄLLE	CEREBRO-VASCULÄRE INSUFFIZIENZSYNDROME ODER THROMBOTISCHE UND EMBOLISCHE GEFÄSSVERSCHLÜSSE				TODES-FÄLLE
			A.carotis-,cerebri anter.- und media-Syndrome		A.vertebr.-basil.-Pons-Mittelhirn-,Medulla oblongata Syndrome		
			Zahl	angiogr. ges.	Zahl	angiogr. ges.	
1962	LORENTZ	1	1				
1964	STEWART	2			2		
1964	ZILKHA	2	3				
1965	ARBENZ	2					1
1965	BAINES	1	1	1			1
1965	ETHISHAMUDDIN	1			1	1	
1965	ILLIS	4	4	4			1
1965	NEVIN	1	1	1			
1966	SHAFEY	6	4	2			1
1966	WALSH	41	9	4			
1967	BICKERSTAFF	18	7	4	4	1	
1967	BRADFORD	1	1	1			1
1967	COLE	4	3	1	1	1	
1967	GARDNER	1	1	1			1
1967	WOLF	1	1	1			1

Tab. 1: Fortsetzung I

JAHR	AUTOR	FÄLLE	CEREBRO-VASCULÄRE INSUFFIZIENZSYNDROME ODER THROMBOTISCHE UND EMBOLISCHE GEFÄSSVERSCHLÜSSE				TODES-FÄLLE
			A.carotis-,cerebri anter.- und media-Syndrome		A.vertebr.-basil.-Pons-Mittelhirn-,Medulla oblongata Syndrome		
			Zahl	angiogr. ges.	Zahl	angiogr. ges.	
1968	ALTSHULER	1	1	1			1
1968	ASK-UPMARK	4			4	4	
1968	ELLIOT	3	1	1	1		
1968	HUNT	1	1	1			1
1968	INMAN	5	5	5			5
1968	SALMON	41					
1969	BERGERON	8	8	8			
1969	HEYMAN	9	5	5	1	1	2
1969	REISNER	6	5	4			
1969	VESSEY	11					
1970	FOGELHOLM	15	11	5	4		
1971	JACOBS	3	3	3			
1971	KJAER	20	6	6	1	1	
1971	KLEINEIDAM	6					
1971	KRANKENHAGEN	9	5	2	3	1	1
1971	VOIT	11	8	5			

Tab. 1: Fortsetzung II

JAHR	AUTOR	FÄLLE	CEREBRO-VASCULÄRE INSUFFIZIENZSYNDROME ODER THROMBOTISCHE UND EMBOLISCHE GEFÄSSVERSCHLÜSSE				TODES-FÄLLE
			A.carotis-,cerebri anter.- und media-Syndrome		A.vertebr.-basil.-Pons-Mittelhirn-, Medulla oblongata Syndrome		
			Zahl	angiogr. ges.	Zahl	angiogr. ges.	
1973	ENZELL	14	5	5			
1973	OKAWARA	2	1	1	1	1	
1973	PENDL	26	2				
1973	REISNER	17	7	7			
1974	WENIG	8					
1978	KÜHNE	13			5	5	
1978	IREY	3	3				3

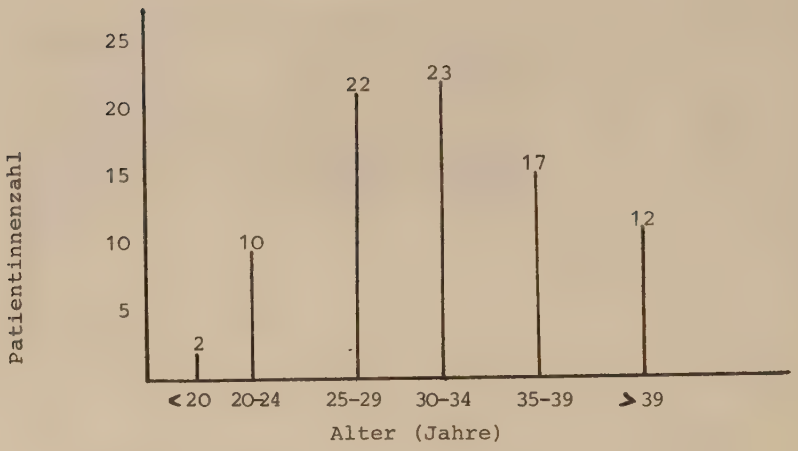

Abb. 1: Auftreten neurologischer Symptome in Abhängigkeit vom Alter. (nach KRANKENHAGEN/KÖHLER (65)

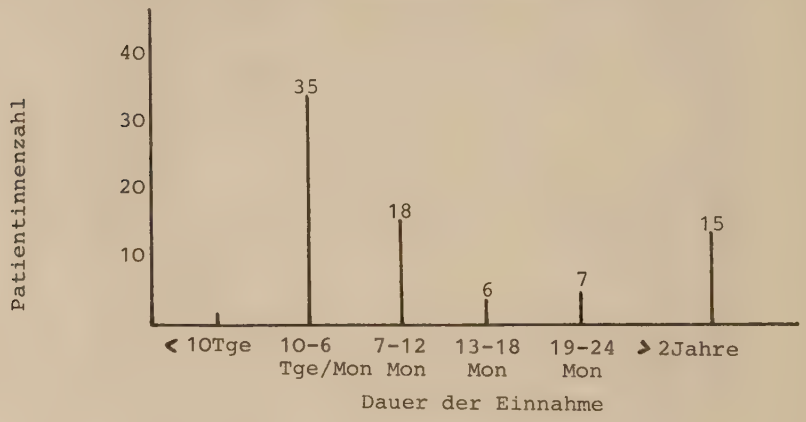

Abb. 2: Auftreten neurologischer Symptome in Abhängigkeit von der Einnahmedauer. (nach KRANKENHAGEN/KÖHLER (65)

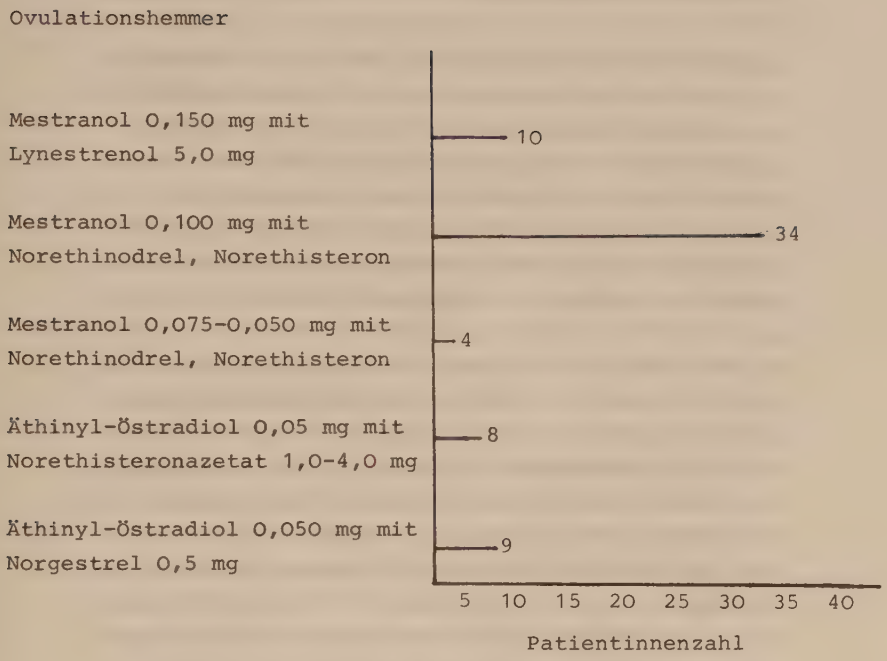

Abb. 3: Hirndurchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom Östrogen - Gestagengehalt der OC. (nach KRANKENHAGEN/KÖHLER (65)

2. Venöse Veränderungen

LORENTZ (74) war, wie gesagt, der erste, der einen Zusammenhang zwischen OC und cerebralen Durchblutungsstörungen vermutete. Seine 41-jährige Patientin hatte während drei Monaten wegen Dysmenorrhoe täglich 5 mg Enavid eingenommen und bekam dann ein Parientallappensyndrom, mit Verdacht auf eine parietale Venenthrombose links. Nach Absetzen der Medikation besserten sich die Symptome.

WALSH et al. (117) überblickten die Unterlagen von 69 Patientinnen, die wegen ophthalmologischer und neurologischer Erkrankungen in Behandlung waren. Das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre, die Durchschnitts-OC-Einnahmedauer 9,7 Monate, aber 60% nahmen die OC sechs Monate oder weniger zur Zeit des Anfalls. Einige der Patientinnen hatten praedisponierende Faktoren.Bei 17 Pat. wurde ein Insult festgestellt, zwei verstarben, dabei hatte die eine sowohl eine Venen- wie eine Arterienthrombose, die andere eine reine Venenthrombose. Drei nicht-tödliche Fälle ergaben klinisch das Bild einer duralen Sinus- oder einer corticalen Venenthrombose, aber ohne angiographischen Nachweis.

Die restlichen Fälle waren ophthalmologische Störungen und vier Pseudotumor cerebri. Bei sechs Frauen, die die OC abgesetzt hatten, traten nach Wiedereinnahme des Präparates die klinischen Symptome wieder in Erscheinung.

SHENDE/LOURIE (102) berichten von einer 27-jährigen Frau, die 6 Monate OC einnahm, nach Kopfschmerzen plötzlich Schwäche in Arm und Bein links entwickelte, dazu klonische Anfälle links, die sich generalisierten. In der venösen Phase des Angiogramms zeigte sich ein Verschluß des Sinus

sagittalis superior im Mittelteil und keine Anfüllung der oberen corticalen Venen über der rechten Hemisphäre. Außer der möglichen Beteiligung der OC gab es keine praedisponierenden Faktoren.
Eine ebenfalls 27-jährige Frau bei BANNA und FOSTER (6) nahm 3 Monate OC. Vier Wochen hatte sie Kopfschmerzen, bis sie innerhalb eines Tages Kribbeln im rechten Arm und Schwäche in beiden Beinen empfand. Schon während zweier vorhergehender Schwangerschaften hatte sie cerebrale ischämische Ereignisse dieser Art, die nach 8 Wochen vollständig ausgeheilt waren. Die Angiographie zeigte verengte Carotiden, die intracraniellen Gefäße füllten sich nicht an. Nach Krampfanfällen, Nackensteife und Bewußtseinstrübung verstarb die Patientin. Die Autopsie ergab extensive Thrombosierungen der duralen Sinus und beider Venae jugularis internae sowie einen Verschluß der A. cerebri media.
Zwei Patientinnen von ASSMUS und THIELE (4), 34 und 39-jährig, nahmen seit einem Jahr bzw. 3 Monaten OC. Beide hatten prodromale Kopfschmerzen. Die erste Patienten entwickelte generalisierte Krampfanfälle und hochgradige motorische Unruhe, sie stirbt 8 Tage nach Beginn der Symptomatik. Die zweite Patientin bekommt eine rechtsbetonte spastische Tetraparese mit rechts auslösbarem Babinsky, sie stirbt nach 3 Tagen. Das Angiogramm zeigte bei der jüngeren Patienten eine fehlende Darstellung der vorderen zwei Drittel des Sinus sagittalis superior und der vorderen Brückenvenen. Der pathologisch-anatomische Befundet lautet: Sinusthrombose mit thrombotischem Verschluß der vorderen zwei Drittel des Sinus longitudinalis superior auf die Brückenvenen übergreifend, mit ausgedehnten Subarachnoidalblutungen über der Konvexität beider Großhirnhemisphären, haemorrhagische

Erweichung der Rinde und des Marklagers im Bereich des linken Frontallappens bis in den Bereich der hinteren Zentralwindung.
Die Autopsie der anderen Patientin ergab eine frische Thrombosierung des Sinus longitudinalis superior, flächenhafte Subarachnoidalblutungen entlang der gestauten Brückenvenen, ausgedehnte haemorrhagische Rindeninfarzierungen beidseits und Massenblutung im Marklager beider Großhirnhemisphären mit Einbruch in den linken Seitenventrikel.
Die Autoren resümieren, daß man in der hormonalen Antikonzeption, solange das Gegenteil noch nicht bewiesen ist, einen zusätzlichen Risikofaktor sehen muß bei bereits bestehenden, zu thromboembolischen Erkrankungen disponierenden Störungen.
Einen Fall mit spontaner Restitutio ad integrum veröffentlichte SISSONS (104). Es handelt sich um eine 22 Jahre alte Frau, die 2 Jahre lang OC nahm und von plötzlichen, heftigen Kopfschmerzen geplagt wurde. Hinzu kamen Erbrechen, Dysphasie, Desorientiertheit und leichte Nackensteife. Das klinische Bild und der Nachweis einer Infarzierung führten zu der Diagnose einer corticalen Venenthrombose.
ATKINSON et al. (5) beschreiben einen tödlichen Fall von cerebraler Venenthrombose einer jungen Frau unter OC, außerdem 5 ähnliche Fälle, 4 tödliche und einen nicht-tödlichen, von Sinus cavernosus-Thrombosen, die sich in den zurückliegenden 5 Jahren ereigneten.
Bei 3 der 5 tödlichen Fälle hatten die Patientinnen die OC-Einnahme gerade erst begonnen, 2 Pat. hatten 11 Tabletten genommen und eine weniger als 30. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Serien überein, wo thromboembolische Komplikationen während der ersten Zeit der Pilleneinnahme

auftreten. Außer einer (49 J.) waren alle Patientinnen unter 30 Jahre und keine hatte Übergewicht. Die Autoren zitieren einen Bericht des "COMMITTEE on safety of drugs" (19), der besagt, daß OC mit hohem Östrogengehalt eher mit thromboembolischen Komplikationen behaftet sind als die niedrigen Gehalts. Drei der Patientinnen nahmen Präparate mit mehr als 50 /ug Östrogen, die anderen drei mit 50 /ug Äthinyl-Östradiol, das nach SWYER (110) doppelt so wirksam sein soll als Mestranol.
In allen Fällen setzte die schwere cerebrale Erkrankung abrupt ein. Die auftretenden Symptome waren gewöhnlich sehr starke Kopfschmerzen, oft begleitet von wiederholtem Erbrechen. Bewußtseinsstörungen waren frühe Zeichen und sie variierten von Benommenheit bis zum tiefen Koma. Späte Symptome waren Genicksteife und Papillenödem, ebenso wie Muskelschwäche und Reflexstörungen.
Die Autoren wiesen darauf hin, daß cerebrale Venenthrombosen nach der Einnahme von OC selten sind. Geben aber zu bedenken, daß diese Möglichkeit bei jeder vorher gesunden Frau, die plötzlich eine ernste cerebrale Symptomatik unbekannter Genese entwickelt, in Betracht gezogen werden muß, wenn sie OC eingenommen hatte.
BUCHANAN und BRAZINSKY (11) berichten von zwei Frauen, die unter OC Sinus sagittalis- und Gehirnvenenthrombosen entwickelten. Die eine Patientin, 35 Jahre, gravida 5, para 5, nahm die Pille seit zwei Jahren. Bei ihrer zweiten Schwangerschaft trat Eklampsie auf und Hochdruck bei den folgenden. Ihre Mutter hatte Hochdruck, ihr Vater starb mit 38 Jahren an einem Hirngefäßereignis. Plötzlich traten bei ihr im rechten Schläfenbereich starke, anhaltende Kopfschmerzen auf, zwei Tage später Nausea, Erbrechen und Diarrhoe, vier Tage später fortschreitende Schwäche in Hand und

Arm links, Harninkontinenz, Photophobie, leichte Nackensteife und schließlich Hemiplegie links. Das Angiogramm zeigte eine Verschiebung der A. cerebralis anterior nach links und eine nicht-vascularisierte Masse in der rechten, hinteren Frontalregion, keine corticalen Venen oder andere venöse Strukturen zeigten eine Füllung. Sechs Tage nach Einsetzen der Kopfschmerzen verstarb die Patientin.

Die andere Patientin, 27 Jahre, gravida 3, para 3, nahm die Pille seit 12 Tagen. Sie hatte keine eigene oder Familienanamnese zu Diabetes oder Hochdruck. Auch bei ihr traten zuerst starke, andauernde Kopfschmerzen auf, zwei Tage später hatte sie Bewegungsschwierigkeiten an den Händen und die Sehschärfe nahm ab. Innerhalb von Stunden entwikkelte sich dann eine komplette homonyme Hemianopsie links, Hemiparese links und eine linksseitige hirnsensorische Dysfunktion. Im Angiogramm zeigten sich keine Verschiebungen arterieller Strukturen, aber die oberflächlichen corticalen Venen füllten sich nicht an, während die tiefen Venen und die ipsilaterale Vena ophthalmica superior gut gefüllt waren. 5 Monate nach Beginn der rechtsseitigen Kopfschmerzen waren alle Zeichen einer Erkrankung des Zentralnervensystems verschwunden. Da eine Thrombose begünstigende Faktoren zumindest bei der einen Patientin fehlten, kommen die Autoren, nach einem Vergleich ähnlicher Fälle aus der Literatur, zu dem Schluß, daß OC bei bestimmten Frauen das Risiko einer thromboembolischen Erkrankung erhöhen.

POLTERA (91) beschreibt zwei weitere Fälle intracranieller Venenthrombosen. Die Patientinnen, 50 und 41 Jahre alt, verstarben ein bzw. zwei Tanach nach Beginn der Symptomatik. Die erste Patientin hatte 14 Tage OC wegen blutigem Fluor erhalten,

die zweite 6 Monate lang wegen Menstruationsstörungen.
Das Angiogramm ergab bei der älteren Patientin einen Verschluß des Sinus sagittalis superior im vorderen Segment und bei der jüngeren ein intracerebrales, parietales Haematom links mit Thrombose der Vena cerebralis superior des Sulcus centralis. In beiden Fällen zeigten sich ähnliche Veränderungen in den Wänden der Gefäße: Proliferationen des Endothels, Ödeme und entzündliche Reaktionen in den Wänden der Venen, Ödeme und Degeneration der elastischen Strukturen in den Arterien der Dura mater. Es ist interessant zu bemerken, daß WALSH et al. (117) ganz ähnliche Veränderungen in den Augengefäßen feststellten: Entzündung und Ödem des Nervus opticus, Thrombosierung und Entzündung der Gefäße der Retina.
Gestützt auf ihre Studie und unter Heranziehung ähnlicher Ergebnisse aus der Literatur, nehmen die Autoren einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Gefäßwände und dem Gebrauch von OC an.
FAIRBURN (29) berichtet von 2 Patientinnen, die intracranielle Venenthrombosen erlitten. Die erste Patientin, 36 Jahre alt, nahm seit 11 Monaten OC. Die Symptomatik begann mit heftigen linksseitigen Kopfschmerzen und Erbrechen, 5 Tage danach verlangsamte sich ihre Denk- und Sprechfähigkeit, sie wurde schläfrig, verwirrt und entwickelte eine starke Dysphasie. Das Angiogramm zeigte keine arteriellen Verschlüsse oder Aneurysmen, die A. cerebralis anterior war 3 mm nach rechts verschoben, im Sinus sagittalis superior traten multiple kleine Füllungsdefekte auf. Nach Antikoagulantienbehandlung war sie nach einem Jahr wieder völlig gesund.
Die andere Patientin, 27 Jahre alt, nahm OC seit 6 Monaten. Zu den Symptomen der ersten Patientin

kam bei ihr noch eine starke Nackensteife. Im Angiogramm stellte sich der Sinus sagittalis superior und die lateralen Sinus nicht dar. Auch sie war 14 Monate später, nach Antikoagulantientherapie, symptom- und zeichenfrei.
Der Autor räumt ein, daß bisher noch nicht nachgewiesen wurde, daß cerebrale Venenthrombosen durch OC verursacht werden, hält eine Beteiligung der OC am Geschehen aber für möglich.
Auch PETITTI und WINGERD (88) bezeichnen in ihrer Studie OC als Risikofaktor.
Ergänzend dazu soll noch eine Aufstellung von ENDTZ und MULDER (27) angeführt werden, die den sicheren Nachweis des Zusammenhangs zwischen OC und cerebralen Thrombosen vermissen, dennoch mit dieser Möglichkeit rechnen. (Tabelle 2)
Auch bei den cerebralen Venenthrombosen fällt die kurze OC-Einnahmezeit auf, in der es wiederum nach Prodromen plötzlich zu schweren neurologischen Krankheitsbildern kommt, die, anders als bei den arteriellen Ereignissen, sehr oft zum Tode führen.

Tab. 2: Zusammenstellung einiger Fälle von Hirnvenenthrombosen nach dem Gebrauch oraler Antikonzeptiva (verändert nach ENDTZ/MULDER (27)

JAHR	AUTOR	ALTER	ANTIKONZEPTIVA	VERLAUF	THROMBOSEN SINUS	HIRNVENEN "Venenthromb."
1962	LORENTZ	41	Enavid 5 mg	überlebt		
1965	WALSH	29	Enavid	tödl.	alle sinus	V. superfic.
1965	WALSH	29	Orthonovum	tödl.	sin.long.sup.	V. superfic.
1966	SHAFEY	29	Orthonovum	tödl.	sin.long.sup.	V. superfic.
1967	FILIPPA	32	Lyndiol/Anovlar	überlebt	sin.long.sup.	V. superfic.
1970	ATKINSON	24	Lyndiol	tödl.	sin.sag.sup. sin.long.sup. sin.transv.	V. jug. int.
1970	ATKINSON	49	Metrulen-M	tödl.	sin.sag.sup. sin. lat.	V. superfic.
1970	ATKINSON	30	Anovlar	tödl.	sin.sag.sup. sin. lat.	
1970	ATKINSON	23	Gynovlar	tödl.	alle sinus	V. superfic.
1970	ATKINSON	29	Nuvacon	tödl.	sin.long.sup. sin.transv.	V. superfic.
1970	ATKINSON	23	Gynovlar	überlebt	sin.cavern.	

Tab. 2: Fortsetzung

JAHR	AUTOR	ALTER	ANTIKONZEPTIVA	VERLAUF	THROMBOSEN SINUS	HIRNVENEN
1970	BUCHANAN	35	Norethynodrel Mestranol	tödl.	sin.sag.sup. sin. lat.	V. superfic.
1970	BUCHANAN	27	Norethindrone Mestranol	überlebt		V. superfic.
1970	ENDTZ	46	Lyndiol 2,5	tödl.		V. galeni V. cerebr. int.
1970	ENDTZ	35	Lyndiol 2,5	tödl.	sin.long.sup. sin.transv.	V. superfic.
1970	SHENDE	27	Norinyl	überlebt	sin.sag.sup.	
1970	SISSONS	22	Gynovlar	überlebt		"Venenthromb."
1972	BANNA	27	Lyndiol 2,5	tödl.	alle sinus	V.jug.int.bds.
1972	POLTERA	50	Noracyclin	tödl.	sin.sag.sup.	
1972	POLTERA	41	Ovulen	tödl.	sin.sag.sup.	V.cerebr.sup.
1973	ASSMUS	34	Ovulen/Noracyclin	tödl.	sin.long.sup.	
1973	ASSMUS	39	Neogynon	tödl.	sin.long.sup.	
1973	FAIRBURN	36	Ortho-Novin	überlebt	sin.sag.sup.	
1973	FAIRBURN	27	Minovlar	überlebt	sin.sag.sup.	

3. Cerebrovasculäre Veränderungen allgemein

In diesem Teil sollen vor allem epidemiologische Untersuchungen angeführt werden, die aus dem Überblick von großen Fallzahlen auch statistische Aussagen über den Zusammenhang von OC und cerebralen Insulten erlauben.
Aus dem Krankengut von 5 Jahren analysieren MUMENTHALER et al. (81) 55 Frauen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren, die einen vasculären cerebralen Insult durchmachten. Bei 19 trat der Insult im Rahmen einer Gravität auf, 11 Pat. nahmen OC. Insgesamt verfügen die Autoren über 20 Beobachtungen, bei welchen die Einnahme von OC pathogenetisch eine Rolle beim Zustandekommen eines vasculären cerebralen Insults spielen könnte. Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 29 Jahre, die Dauer der OC-Einnahme variiert zwischen 36 Monaten und 14 Tagen. Zusätzliche pathogene Faktoren sind nur in Einzelfällen vorhanden. Die Symptomatik besteht, außer in 2 Fällen mit einer amnestischen Episode, in einer Hemiparese. MUMENTHALER fand, daß das Alter offensichtlich keine Rolle spielt, ebenso wenig die Zeitdauer der Applikation.
HEYMAN et al. (48) untersuchten nicht-embolische cerebrale Infarkte und Ischämien bei 60 jungen Frauen und fanden keine signifikanten Unterschiede an klinischen, neurologischen und arteriographischen Ergebnissen bei OC-Konsumentinnen im Vergleich zu Nicht-Konsumentinnen. Sie schlossen, daß es keine klinischen Hinweise für einen Zusammenhang zwischen OC und cerebralen Thrombosen gäbe.
Zu ganz anderen Ergebnissen kamen VESSEY und DOLL (114). Sie verglichen in ihrer Studie Patientinnen mit idiopathischen Cerebralthrombosen, die einen Monat vor Krankheitsbeginn OC genommen hatten,

mit einer Kontrollgruppe. Von den 19 Pat. nahmen 11 OC, auf Grund eines Kontrollergebnisses hätte man aber nur 3,5 erwarten sollen. Die Autoren schätzen, daß das Risiko, eine cerebrale Thrombose oder andere intracranielle Schlaganfallssyndrome zu entwickeln, ohne bekannte praedisponierende Faktoren, beim Gebrauch von OC 6-fach erhöht ist.

SARTWELL et al. (98) untersuchten 175 Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren mit einer thromboembolischen Erkrankung, ohne praedisponierende Faktoren. Das Gesamtrisiko für Thrombembolie war bei OC-Patientinnen 4,4 mal höher als bei der Kontrollgruppe. Darunter waren 13 Pat. mit idiopathischen intracraniellen Gefäßverschlüssen. 8 hatten im Monat vor der Erkrankung OC genommen verglichen mit einem Fall aus der Kontrollgruppe. Die Dauer der Einnahme wirkte sich nicht auf das Risiko aus. Terminierte man den OC-Gebrauch mehr als einen Monat vor Hospitalisierung, gab es kein erhöhtes Thromboserisiko.

WENIG (119) untersuchte innerhalb von 2 Jahren (1972/73) 48 Patientinnen zwischen 15 und 48 Jahren mit ischämischen arteriellen Hirndurchblutungsstörungen, davon nahmen 21 OC. Die OC-Patientinnen erkrankten nicht signifikant häufiger, die meisten wiesen Risikofaktoren auf. Nach WENIGs Erfahrungen ist das Risiko gering unter OC einen Schlaganfall zu erleiden. Auch SCHOENBERG et al. (100) konnten sich im Krankengut der Mayo-Klinik nicht von einer Zunahme der Hirninfarkte bei jungen Frauen überzeugen. COMER et al. (18) verglichen die Insulte von 1956-60 und 1961-65 und fanden seit Einführung der Pille (1960) keinen Anstieg der Erkrankungen an Insulten bei jungen Frauen im untersuchten Gebiet (Rochester, Bakersfield). Sie fanden sogar ein Absinken der Rate.

DRILL und CALHOUN (25) beobachteten 80.000 Frauen,

die OC nahmen, über mehr als eine Million Zyklen. Die Häufigkeit thromboembolischer Erkrankungen der oberflächlichen und tiefen Beinvenen war nicht vermehrt, auch die Rezidivwahrscheinlichkeit bei Frauen mit Thrombophlebitidenvorgeschichte war nicht erhöht. Weiter bemerkten die Autoren auch keinen Zusammenhang zwischen OC-Gebrauch und Todesfällen an Lungenembolie. Sie stellen fest, daß die durchschnittliche Morbidität an Thrombophlebitiden bei nicht-schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter auf 1 - 2,2 unter 1.000 Fällen pro Jahr käme, während sie unter der Einnahme von OC pro Jahr nur 0,5 auf 1.000 Fälle betrage.

Eine Untersuchung dieser Größenordnung über Thrombosen der cerebralen Gefäße steht noch aus. Die Ergebnisse von DRILL et al. sind sicher nicht unmittelbar auf diese Problematik übertragbar, stellen jedoch einen gewichtigen Hinweis dar.

GSCHWEND (44) sah im ersten Halbjahr 1975 im Durchschnitt eine OC-Patientin pro Monat mit Hemiparese oder Hemiplegie, bei einem Einzugsgebiet von ca. 1 Million Einwohnern. Er rechnet, auf die gesamte Schweiz übertragen, mit 70 Fällen pro Jahr.

Die "COLLABORATVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN" (17) kam im ersten Bericht (1973) über den Zusammenhang von OC und Schlaganfällen bei jungen Frauen zu dem Ergebnis, daß das relative Risiko für cerebrale Ischämie oder Infarkt signifikant höher ist beim Gebrauch von OC. Der zweite Bericht (1975) bestätigte diesen Schluß und zeigte, daß es tatsächlich ein erhöhtes Insultrisiko, verursacht durch OC, gibt, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Hochdruck, Migräne etc. Unter ihren Probanden, im Alter von 15 - 44 Jahren,befanden sich 140 Patientinnen mit

thrombotischen und 196 Patientinnen mit haemorrhagischen Schlaganfällen. Weiter überprüften sie die Behauptung, wonach bei Frauen mit Migräne der Gebrauch von OC mit einem höheren Risiko von Schlaganfällen verbunden sei und fanden: die Kombination von Migräne und regelmäßigem Gebrauch von OC erhöht das relative Risiko für haemorrhagische Insulte nicht signifikant (ein Anstieg von 1,8 auf 2,6), aber sie bewirkt einen signifikanten Anstieg für thrombotische Schlaganfälle (2,0 auf 5,9). Der Beweis, daß Migräne selbst ein Risikofaktor für thrombotische bzw. haemorrhagische Insulte sei, erbrachte kein Ergebnis, da die beiden Kontrollgruppenergebnisse nicht übereinstimmten.
JICK et al. (62) schätzen das relative Risiko für Schlaganfälle bei OC-Konsumentinnen verglichen mit Nicht-Konsumentinnen auf 26, PETITTI und WINGERD (87) ermittelten ein 6,5-fach erhöhtes Risiko. POSER (92) findet in ihrem Literaturüberblick ebenfalls Hinweise auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Das Problem bei diesen epidemiologischen Studien besteht darin, daß sie Patientenkollektive vergleichen, die weder gleiche Ausgangs- noch gleiche Behandlungsbedingungen hatten, so daß ihre Aussagen wiederum nur Hinweischarakter haben.

CEPHALGIEN

1. Migräne

Das zweite Kapitel der neurologischen Störungen nach OC-Gebrauch umfaßt die Kopfschmerzen. Es hat sich dabei als notwendig erwiesen zu unterscheiden zwischen der echten Migräne und den diffusen Kopfschmerzen. Bei der echten Migräne handelt es sich um periodisch auftretende, halbseitige Kopfschmerzen, die mit vegetativen Störungen einhergehen und mit passageren neurologischen Reiz- und Anfallserscheinungen verbunden sein können. Zu den Symptomen gehören Flimmerskotome, in der Prodromalzeit, sowie Übelkeit und Erbrechen, Überempfindlichkeit gegen akustische Reize, Lichtscheu und andere Augensymptome. Die bohrenden Kopfschmerzen und zwei der anderen Symptome waren auch die Kriterien der meisten Autoren für die Feststellung einer Migräne.
Nach der Frage, ob OC Migräne auslösen oder begünstigen können, galt das Interesse vor allem dem Anteil der beteiligten Hormone. Waren die Nebenwirkungen also mehr den Östrogenen oder den Gestagenen zuzuschreiben, und wirkten sie sich bei allen Migränepatientinnen in gleicher Weise aus?
DESROSIERS (22) berichtet, daß die Migräne sehr häufig am Ende des Zyklus auftritt, direkt nach der letzten Pille und vor dem ersten Tag der Menses, seltener in der Zyklusmitte. Er fand, daß bei 11 - 32 % der OC-Konsumentinnen zum ersten Mal Migräne auftritt, dabei ist die Latenzzeit ganz verschieden: bei manchen tritt sie zu Beginn der OC-Therapie auf, bei anderen nach 2 bis 3 Jahren, beim Wechsel des Präparates oder aber erst nach Wiederaufnahme der, aus irgendwelchen Gründen, unterbrochenen Medikation.

In einer vorhergehenden Studie (21) mit 84 Patientinnen und 1.000 Zyklen fand der Autor, daß Kopfschmerzen bei 27,4 % der Patientinnen schon vor dem OC-Gebrauch vorhanden waren. Nach 8 Zyklen bestand bei 8,6 % der Fälle die Symptomatik weiter und fiel dann auf 5,2 % und schließlich auf 1,6 % im 20. Zyklus. Die persistierenden Kopfschmerzen waren häufig vom Migränetyp.
Um den Zusammenhang zwischen OC und Kopfschmerzen näher zu erforschen, sammelte DESROSIERS die Daten von 125 Frauen, die OC nahmen. Davon litten 46 (36,8 %) an irgendeiner Art Kopfschmerzen, die restlichen 79 Patienten (63,2 %) waren schmerzfrei. Von den 46 Patientinnen hatten 32 (70 %) Migräne und dabei fielen die Attacken bei 17 Pat. zwischen die letzte Pilleneinnahme und den ersten Tag der Blutung. Der Autor verglich nun die Häufigkeit der Beschwerden mit OC steigenden Östrogen- bzw. Gestagengehalts und kam zu folgendem Ergebnis: Die Verteilung der Migräne zeigt, daß die Anfälle bei mittelstarkem Östrogengehalt häufiger anzutreffen waren (80,7 %) als bei starkem (71,4 %) oder schwachem (57,1 %). (Tabelle 3) Im Verhältnis zum Gestagengehalt träten die Anfälle eher beim mittelstarken (100 %) als beim schwachen (70,6 %) oder starken (66,6 %) Präparat auf. (Tabelle 4)
Interessant ist auch das Ergebnis der Kombination der relativen Stärken von Östrogen und Gestagen. In den Fällen wo Kopfschmerz auftrat, erschien das Migränesyndrom bei der Kombination von mittlerer Gestagen- und mittlerer Östrogenstärke in 100 % der Fälle, das gleiche gilt für schwache Gestagen- und starke Östrogenkombinationen. Die Kombination Gestagen schwach und Östrogen mittel ergab 71,4 % Migräneanfälle der an Kopfschmerz Leidenden,

Tab. 3: Auftreten von Migräne bei oralen Contraceptiva steigenden Östrogengehaltes (nach DESROSIERS (22)

	Zahl der Patienten	Kopf-schmerzen	Migräne
Östrogengehalt 0,1 bis 1,4 mg			
Ortho-Novum 1/50	2	0	0
Norinyl 1/50	1	1	0
Norinyl 1 mg	8	6	4
	11	7	4
Östrogengehalt 1,5 bis 1,9 mg			
Norlestrin 2,5 mg	1	1	1
Lyndiol 22	21	7	7
Ovral	34	10	7
Norquen	2	1	1
Ortho-Novum 1/80	12	6	4
Ortho-Novum 5 mg	1	1	1
	71	26	21
Östrogengehalt über 2 mg			
Ortho-Novum 0,5 mg	1	0	0
Ortho-Novum 2 mg	6	2	2
Norinyl 2 mg	2	1	1
Enovid E	3	1	1
Ovulen 1 mg	7	2	1
Ovulen 0,5 mg	1	0	0
Ovex	6	1	0
	26	7	5
Insgesamt	108	40	30

Tab. 4: Auftreten von Migräne bei oralen Contraceptiva steigenden Gestagengehaltes (nach DESROSIERS (22)

	Zahl der Patienten	Kopf-schmerzen	Migräne
Gestagengehalt 0,1 bis 2,0 mg			
Ortho-Novum 0,5 mg	1	0	0
Ortho-Novum 1/50	2	0	0
Ortho-Novum 1/80	12	2	4
Ortho-Novum 2 mg	6	6	2
Norinyl 1/50	1	1	0
Norinyl 1 mg	8	6	4
Norinyl 2 mg	2	1	1
Norquen	2	1	1
	34	17	12
Gestagengehalt 2,1 bis 5,0 mg			
Norlestrin 2,5	1	1	1
Lyndiol 22	21	7	7
Enovid E	3	1	1
Ortho-Novum 5 mg	1	1	1
	26	10	10
Gestagengehalt über 5,1 mg			
Ovral	34	10	7
Ovulen 1 mg	7	2	1
Ovulen 0,5 mg	1	0	0
	42	12	8
Insgesamt	102	39	30

ähnlich war es bei der Kombination starke Gestagene und mittlere Östrogene mit 70 % Migräne. Aus dem Versuch kann geschlossen werden, daß eine Kombination von schwachem Gestagen und schwachem Östrogen geringere Fälle von Migräne aufwies (57,1 %) ähnlich bei starker Kombination beider Präparate (50 %). Die Prozentzahlen beziehen sich dabei immer auf den Migräneanteil der bei den Patientinnen aufgetretenen Kopfschmerzen. (Tabelle 5)
Zusammenfassend bemerkt DESROSIERS, daß alle Autoren übereinstimmend ein Ansteigen der Häufigkeit der Migräne den OC zuschreiben, sei es durch Stimulierung praedisponierender Faktoren oder durch zusätzliche Attacken bei schon bestehender Erkrankung.
SOMERVILLE und CAREY (106) behandelten 22 Migränepatientinnen über 4 - 8 Monate mit gestagenhaltigen OC. Der Erfolg war nicht ermutigend. Insgesamt betrug die Rate der Verbesserung um 50 % gegenüber dem Ausgangszustand nur 41 % (9 von 22 Pat.). Frühere Doppel-Blind-Versuche mit Medikamenten zur Migräneprophylaxe ergaben einen Placeboeffekt von 20 - 36 %. Es zeigte sich jedoch ein enger Zusammenhang zwischen Migräne und intermenstruellen Blutungen. Die beiden schmerzfreien Patientinnen wurden auch amenorrhoeisch. Aus dem Versuch folgt aber, daß Migräne in Verbindung mit intermentruellen Blutungen auf den Abfall des Gestagenspiegels zurückgeführt werden kann, da die Frauen eine konstante Tagesdosis bekamen und nur geringe Mengen körpereigenen Gestagens bildeten. Eine wahrscheinlichere Erklärung könnten die Fluktuationen des Östrogenspiegels sein, die auch bei vollständiger Unterdrückung der Ovulation auftreten. SOMERVILLE (107) wies nach, daß die menstruelle Migräne weder mit dem Abfall des Gestagen-

Tab. 5: Auftreten von Migräne bei der Kombination von Östrogenen und Gestagenen verschiedener Stärke (nach DESROSIERS (22)

	Fallzahl	Kopfschmerzen	Migräne
Gestagene schwach Östrogene schwach			
Ortho-Novum 1/50	2	0	0
Norinyl 1/50	1	1	0
Norinyl 1 mg	8	6	4
Insgesamt	11	7	4
Gestagene mittel Östrogene mittel			
Lyndiol 22	21	7	7
Norlestrin 2,5 mg	1	1	1
Ortho-Novum 5 mg	1	1	1
Insgesamt	23	9	9
Gestagene stark Östrogene stark			
Ovulen 1 mg	7	2	1
Gestagene schwach Östrogene stark			
Norinyl 2 mg	2	1	1
Enovid E	3	1	1
Ortho-Novum 0,5 mg	1	0	0
Ortho-Novum 2 mg	6	2	2
Insgesamt	12	4	4

Tab. 5: Fortsetzung

	Fallzahl	Kopfschmerzen	Migräne
Gestagene schwach Östrogene mittel			
Norquen	2	1	1
Ortho-Novum 1/80	12	6	4
Insgesamt	14	7	5
Gestagene mittel Östrogene stark			
Ovulen 0,5	1	0	0
Gestagene stark Östrogene mittel			
Ovral	24	10	7

spiegels korreliert, noch durch Gestagengaben zeitlich verschoben oder verhindert werden kann. Sie trat vielmehr in einer Phase abfallender Östrogenspiegel auf, dabei hatte die Höhe der Spiegel keinen Einfluß, die Hormonkonzentrationen schwankten in den unbehandelten Zyklen zwischen 1ng/100ml und 9,2ng/100ml, in den Zyklen unter Östradiol zwischen 1,8ng/100ml und 76ng/100ml. Um die Korrelation zwischen Östrogenabfall und Migräne zu belegen, substituierte SOMERVILLE Östrogene verschiedener Dosierung zu unterschiedlichen Zeiten am Zyklusende und konnte damit die Migräneanfälle unterbinden, jedoch nur bis zum Ausklingen der Östrogenwirkung. Abbildung 4 zeigt die Verschiebung des zu erwartenden Migränenanfalls durch Zufuhr von Östradiol um bis zu 10 Tagen. Nach Abklingen der Östrogenwirkung erfolgte der übliche Migräneanfall.

WHITTY et al. (120) dagegen nahmen an, daß die Migräne durch einen Abfall der Gestagene ausgelöst werde. Sie fanden, daß 51 % - 83 % der Patientinnen, die früher Migräne hatten, von den Beschwerden befreit wurden, seit sie OC nahmen. Sie behandelten 30 Frauen mit typischer Migränesymptomatik, 25 litten schon vor der OC-Einnahme darunter, die restlichen 5 jedoch zum ersten Mal nach OC und zwar immer kurz nach Absetzen der Medikation. Kontinuierliche Gabe von Gestagen besserte den Zustand bei einigen Patientinnen, zwei wurden sogar beschwerdefrei.

Das Kollektiv von RUMMEL (97) umfaßt Patientinnen von 22 - 49 Jahren, überwiegend OC-Konsumentinnen. Auffallend ist die enge Korrelation bei vielen Patientinnen zwischen Pilleneinnahme und Auftretens der Migräne. Es ist festzustellen, daß häufig Patientinnen, die früher nicht an Migräne litten, erst nach einer Anlaufzeit von 6 - 12

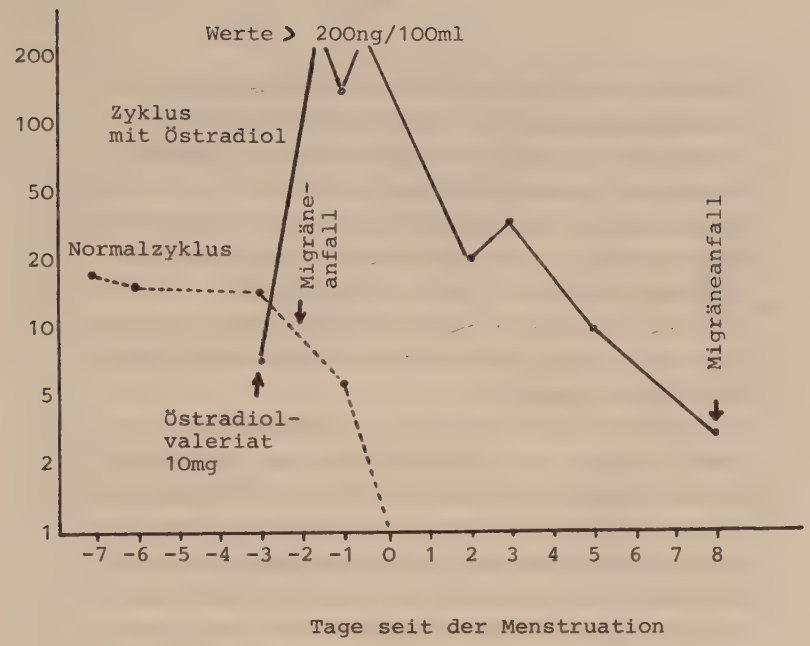

Abb. 4: Verschiebung des zu erwartenden Migräneanfalls durch Zufuhr von Östradiol. (nach RUMMEL (97))

Monaten unter OC eine Migräne entwickelten. In Therapieversuchen mit einer zyklusangepaßten Intervalltherapie mit einem Gemisch konjugierter Östrogene (Presomen) 8 Tage vor der zu erwartenden Menstruation, mit täglich einem Dragee, konnten Migräneanfälle und migräneartige Kopfschmerzen wirksam verhindert werden. (Tabelle 6)
Auch die weitere Beobachtungsdauer über längstens 16 Monate ergab eine völlige Beschwerdefreiheit der Patientinnen.
KUDROW (66) beobachtete 239 Migränepatientinnen über 3 Monate. 62 % nahmen Östrogene in irgendeiner Form, 60 Pat. als OC, 87 Pat. als Substitutionstherapie etc. Eine positive Familienanamnese zu Migräne bei den OC-Patientinnen hatten 53 %, gegenüber 76 % der anderen. Aus dem niedrigen Auftreten einer Familienanamnese bei OC-Migränepatientinnen schließt der Autor, daß fast die Hälfte der Frauen, die zum ersten Mal nach OC Kopfschmerzen hatte, keine genetische Anlage für Migräne hat, sondern daß die Östrogene in irgendeiner Weise die vasomotorische Stabilität verändern und Migräne hervorrufen.
Verglichen mit den Patientinnen ohne Östrogene, von denen 27 % mehr als 4 Attacken im Monat hatten, litten von den Östrogenkonsumentinnen 49 % unter mehr als 4 Anfällen im Monat. Bei Abbruch der OC-Medikation ergab sich bei 70 % der ehemaligen OC-Nehmenden ein spürbarer Rückgang der Anfallshäufigkeit, manchmal jedoch erst nach einer Latenzperiode von bis zu 4 Wochen. Die stärkste Besserung erfuhren jene Patientinnen, die vorher unter der größten Anfallshäufigkeit zu leiden hatten.
LARSSOHN-COHN und LUNDBERG (71) untersuchten in ihrer Studie u.a. das Verhalten bestehender Migräne unter der Behandlung mit verschiedenen OC. Das Ergebnis ist in Tabelle 7 zusammengefaßt, bei

Tab. 6: Verhalten der Migräne nach Intervalltherapie mit konjugierten Östrogenen (nach RUMMEL (97))

	Fallzahl	anfallsfrei ohne Restsymptome	anfallsfrei mit Restsymptomen	geringe oder keine Änderungen
Gesamt	36	14	15	7
Genuine Migräne	14	3	5	6
Menstruelle Migräne (OC - induziert)	22	11	10	1

Tab. 7: Veränderung präexistierender Migräne durch OC-Behandlung
(nach LARSSON-COHN und LUNDBERG (71))

Präparat	Fallzahl	Zahl der Zyklen pro Frau	VERÄNDERUNG DER SYMPTOME UNTER DER BEHANDLUNG		
			Verschlechterung	unverändert	Verbesserung
Kombinations-präparate					
a) Conluten	136	16,8	28	66	42
b) Conlunett	41	7,0	7	16	18
c) Testpräp.	14	10,3	2	7	5
d) Testpräp.	3	6,0	0	1	2
e) Testpräp.	5	9,6	0	4	1
f) Anconcene	9	6,6	4	2	3
g) Lyndiol	9	9,8	0	6	3
h) Lyndiol mite	36	12,6	5	17	14
i) Anovlar	24	12,1	4	10	10
j) Anovlar mite	10	7,7	2	2	6
Präparate a - j	287	13,1	52	131	104

Tab. 7: Fortsetzung

Präparat	Fallzahl	Zahl der Zyklen pro Frau	VERÄNDERUNG DER SYMPTOME UNTER DER BEHANDLUNG		
			Verschlechterung	unverändert	Verbesserung
Sequenzpräparate					
k) Ovisec	11	8,0	1	6	4
l) Sequens	3	13,0	0	1	2
Präparate k - l	14	9,1	1	7	6
Low-dose Gestagene					
m) Testpräparat	17	7,6	5	8	4
n) Testpräparat	20	8,3	2	10	8
o) Testpräparat	17	4,6	4	8	5
p) Testpräparat	7	1,6	2	3	2
Präparate m - p	61	6,3	13	29	19
Alle Präparate	362	11,8	66	167	129

der Mehrzahl der Patientinnen blieb der Zustand unverändert oder besserte sich sogar.
CARROLL (15) berichtet in seiner Studie von 75 Patientinnen mit Migräneanamnese, daß 12 % unter OC eine Verbesserung erlebten, 40 % eine verstärkte Symptomatik und 39 % keine Veränderung des Zustands. Der Autor resümiert, daß die Verschlechterung sowohl in einem Anstieg der Anfallshäufigkeit, als auch in der Stärke der Migräneattacken oder in beidem bestehen kann, manchmal verändert sich auch das Verlaufsmuster der Migräne. Die Attacken traten dabei monatlich besonders am ersten oder zweiten Tag nach Absetzen der Medikation auf.
Auch nach LIGGINS (72) kann das Auftreten von Migräne mit dem Gebrauch von OC korreliert werden, die Attacken treten gewöhnlich im tablettenfreien Intervall auf. Der Autor führt dies auf einen Abfall des Gestagenspiegels zurück. Ganz im Gegensatz zu CAREY (14), der den Abfall des Östrogenspiegels für die menstruelle Migräne verantwortlich macht.
Aus diesen unterschiedlichen Angaben der verschiedenen Autoren kann man zusammenfassen, daß OC in der Lage sind Migräneanfälle auszulösen oder zu verstärken, aber auch präexistierende Migränen zu bessern, daneben können auch Zustandsänderungen ausbleiben. Obwohl die meisten Autoren in den Gestagenen das wirkende Agens beim Zustandekommen der Migräne sehen, wird der schlüssige Beweis wohl zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleiben.

2. Diffuse Kopfschmerzen

Unter diffusen Kopfschmerzen sollen alle Kopfschmerzqualitäten verstanden werden, die nicht in das definierte Krankheitsbild der Migräne fallen. Auch hier steht die Frage: Kann ein ursächlicher Zusammenhang zwischen OC und Kopfschmerzen gefunden werden, und wenn ja, welche Hormonkomponente ist dafür verantwortlich zu machen.
DIDDLE und GARDNER (23) untersuchten das Auftreten von Kopfschmerzen bei 7.710 unbehandelten Frauen und 3.179 Frauen, die verschieden lange OC nahmen. Das Alter variierte zwischen 16 und 50 Jahren, fast 75 % waren 30 Jahre oder darunter, die OC-Einnahmezeiten gingen von 1 - 77 Monaten. Von den insgesamt 10.889 Frauen litten 723 (6,5 %) an Kopfschmerzen und davon waren 103 (14 %) OC-Nehmerinnen. Statistisch waren Kopfschmerzen in beiden Gruppen im dritten Lebensjahrzehnt häufiger, das Auftreten der Kopfschmerzen war durch OC nicht betont. Dennoch gab es eine kleine Zahl von Frauen, bei denen Kopfschmerzen durch OC verstärkt wurden oder zum ersten Mal auftraten.
Durch Absetzen der Medikation verschwanden die Beschwerden, ebenso wie bei einer Anzahl von Frauen, nachdem man ihnen versicherte, daß keine besondere Gefährdung bestünde.
Die Studie von LARSSON-COHN und LUNDBERG (71) zeigt, daß zahlreiche Frauen ohne Kopfschmerzanamnese während der OC-Therapie Kopfschmerzen bekommen. Von 1.676 OC-Patientinnen hatten vor der OC-Behandlung 5,3 % unspezifische Kopfschmerzen (Tabelle 8). Von den Frauen ohne Kopfschmerzen vor der Behandlung entwickelten 10,3 % (Tab. 8) sie unter der Therapie, dabei bestanden kaum signifikante Unterschiede zwischen den Präparaten. (Tabelle 9)

Tab. 8: Kopfschmerzen vor und nach der Behandlung mit OC
(nach LARSSON-COHN und LUNDBERG (71))

Altersgruppen	Fallzahl	KOPFSCHMERZEN VOR BEHANDLUNG				KEINE KOPFSCHMERZEN VOR BEHANDLUNG		
		Migräne		unspezifische Kopfschmerzen		Fallzahl	Kopfschmerzen während Behandlung	
		Anzahl	%	Anzahl	%		Anzahl	%
16 - 20	275	17	6,18	17	6,18	241	18	7,47
21 - 25	787	95	12,07	35	4,45	657	75	11,42
26 - 30	297	52	17,51	17	5,72	228	24	10,53
31 - 35	192	39	20,31	9	4,69	144	17	11,81
36 - 40	87	17	19,54	7	8,05	63	5	7,95
40	38	6		3		29	1	
Gesamt	1.676	226	13,49	88	5,25	1.362	140	10,28

Tab. 9: Kopfschmerzen in Abhängigkeit von den OC-Typen
(nach LARSSON-COHN und LUNDBERG (71))

Präparat	ALLE FRAUEN		FRAUEN MIT KOPFSCHMERZEN WÄHREND DER BEHANDLUNG		
	Anzahl	Zahl der Zyklen pro Frau	Anzahl	%	Zahl der Zyklen pro Frau
Kombinations-präparate					
a) Conluten	742	16,7	65	8,8	15,8
b) Conlunett	218	10,0	19	8,7	6,5
c) Testpräp.	66	9,3	3	4,5	12,7
d) Testpräp.	42	8,4	4	9,5	9,5
e) Testpräp.	49	12,6	2	4,1	8,5
f) Anconcene	50	7,5	1	2,0	6,0
g) Lyndiol	23	9,2	2	8,6	8,5
h) Lyndiol mite	135	11,1	12	8,9	14,7
i) Anovlar	121	13,4	9	7,4	10,9
j) Anovlar mite	48	3,6	1	2,1	2,0
Präparat a - j	1.494	13,4	118	7,9	13,4

Tab. 9: Fortsetzung

Präparat	ALLE FRAUEN		FRAUEN MIT KOPFSCHMERZEN WÄHREND DER BEHANDLUNG		
	Anzahl	Zahl der Zyklen pro Frau	Anzahl	%	Zahl der Zyklen pro Frau
Sequenzpräparate					
k) Ovisec	58	13,3	4	6,9	18,8
l) Sequens	49	8,3	7	14,3	5,1
Präparat k - l	107	11,0	11	10,3	10,1
Low-dose Gestagene					
m) Testpräp.	124	8,6	14	11,3	5,2
n) Testpräp.	101	9,0	15	14,9	6,5
o) Testpräp.	115	4,4	7	6,1	3,9
p) Testpräp.	41	1,5	1	2,4	1,0
Präparate m - p	381	6,7	37	9,7	5,4
Alle Präparate	1.982	12,0	166	8,3	11,2

Zur Veranschaulichung der Größenordnung auftretender Kopfschmerzen unter OC sollen die Untersuchungsergebnisse einiger Autoren, soweit möglich, tabellarisch zusammengestellt werden. (Tabelle 10) Wie man sieht unterscheiden sich die Zahlen bis um den Faktor 10. Jedoch liegt die Mehrzahl der Autoren bei der Anzahl der Patientinnen zwischen 3 % und 12 % und bei der Zahl der Zyklen, in denen Kopfschmerzen auftraten, liegt der Durchschnitt bei 6 %. Dabei gingen die aufgetretenen Kopfschmerzen mit steigender Zykluszahl zurück, woraus NOTELOVITZ (82), der einen Rückgang von 19 % im ersten Zyklus, auf 1 % im elften beobachtete, den Schluß zog, daß keine direkte Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen OC und Kopfschmerzen anzunehmen sei. Er fügte hinzu, daß erwartungsgemäß diese Zahlen durch den "Placebo-Effekt" um ein weiteres Drittel gesenkt werden können. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer placebo-kontrollierten Doppel-Blind-Studie von GOLDZIEHER et al. (35) überein, die 398 Pat. einbezog und 1.523 vollständige Zyklen umfaßte, und bei der Placebos das Auftreten von Beschwerden, die vor der Medikation bestanden, signifikant erniedrigten. HILL (49) wies darauf hin, daß viele Frauen besonders in den OC-freien Tagen vor der Menstruation unter Kopfschmerzen leiden und PRESTON (98) fügte hinzu, daß Frauen mit Kopfschmerzenanamnese oft während der Einnahmezeit litten, hingegen Frauen ohne Anamnese bei Entzug der Medikation am Zyklusende. Demgegenüber fand DESROSIERS keine gehäufte zeitliche Verteilung, die Kopfschmerzen traten in jeder Phase des Zyklus auf.
Was nun die Frage angeht, Östrogen oder Gestagen als wirkender Faktor, sind sich die Autoren auch sehr uneinig.

Tab. 10: Erstmaliges Auftreten bzw. Verstärkung von diffusen Kopfschmerzen bei Frauen nach OC-Einnahme

AUTOR	Zahl der Patienten in %	Zahl der Zyklen in %
BOFFA (9)	37 (80 % de novo, 20 % Verstärkung)	
BULL (12)	8,9	
CARROLL (16)	32	
GRANT (38)	11	
HAUSER (46)	8	
KARIM (63)	34 (61 vor Gebrauch von OC)	11,1
KÜHNE (67)	16,3	3,5
MEARS (79)	6 - 20 (je nach Hormongehalt)	
MÜLLER (80)	12,4	8,3
NOTELOVITZ (82)		4,9
ØSTERGAARD (89)	16 (Kombinationspräp.)	
	26 (Sequenzpräp.)	
PRESTON (93)	3 - 11	
RICE-WRAY (96)		4,4
SIMPSON (103)	3 - 11	
STURTEVANT (109)	12	
THIERY (111)		1,6
VAN DE WALLE (116)		3,2

SOMERVILLE (107) fand Kopfschmerzen bei fallenden Östrogenspiegeln, STARUP (108) sah sie häufiger bei Sequenz- (mit Östrogen als dominierendem Faktor) als bei Kombinationspräparaten, ebenso wie ØSTERGAARD (84), die daraus auf die Östrogene als Hauptverursacher dieser Nebenwirkung schließen. AMREICH (2) hingegen faßt die Spasmen der Hirngefäße und die übermäßigen Spannungen der Muskulatur als sympathikotonische, durch die Gestagene verursachte, Störung auf. Keine Verbindung zwischen Östrogenentzug und dem Auftreten von Kopfschmerzen konnte UTIAN (112) feststellen und schließt daraus auf Gestagene als ätiologischen Faktor.
DESROSIERS (22) untersuchte die Abhängigkeit von Kopfschmerzen von dem jeweiligen Östrogen- bzw. Gestagengehalt der Präparate und kam zu folgendem Ergebnis: das Auftreten der Kopfschmerzen war häufiger bei den schwachen Östrogenen (Tabelle 11) und den schwachen Gestagenen (Tabelle 12), als bei den mittleren oder starken Präparaten.
Auch GRANT et al. (42) fanden, daß geringe Schwankungen der Östrogen- oder der Gestangendosen Kopfschmerzen auslösen können.
Die Mehrzahl der Autoren sieht also einen Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und OC, nur besteht weitgehend Uneinigkeit über das auslösende Hormon.

Tab. 11: Auftreten von diffusen Kopfschmerzen bei oralen Contraceptiva steigenden Östrogengehalts (nach DESROSIERS (22))

	Zahl der Patienten	Kopf-schmerzen	schmerz-frei
Östrogengehalt 0,1 bis 1,4 mg			
Ortho-Novum 1/50	2	0	2
Norinyl 1/50	1	1	0
Norinyl 1 mg	8	6	2
	11	7	4
Östrogengehalt 1,5 bis 1,9 mg			
Norlestrin 2,5 mg	1	1	0
Lyndiol 22	21	7	14
Ovral	34	10	24
Norquen	2	1	1
Ortho-Novum 1/80	12	6	6
Ortho-Novum 5 mg	1	1	0
	71	26	45
Östrogengehalt über 2,0 mg			
Ortho-Novum 0,5 mg	1	0	1
Ortho-Novum 2 mg	6	2	4
Norinyl 2 mg	2	1	1
Enovid E	3	1	2
Ovulen 1 mg	7	2	5
Ovulen 0,5 mg	1	0	1
Ovex	6	1	5
	26	7	19
Insgesamt	108	40	68

Tab. 12: Auftreten von diffusen Kopfschmerzen bei oralen Contraceptiva steigenden Gestagengehalts (nach DESROSIERS (22))

	Zahl der Patienten	Kopf-schmerzen	schmerz-frei
Gestagengehalt 0,1 bis 2,0 mg			
Ortho-Novum 0,5 mg	1	0	1
Ortho-Novum 1/50	2	0	2
Ortho-Novum 1/80	12	6	6
Ortho-Novum 2 mg	6	2	4
Norinyl 1/50	1	1	0
Norinyl 1 mg	8	6	2
Norinyl 2 mg	2	1	1
Norquen	2	1	1
	34	17	17
Gestagengehalt 2,1 bis 5,0 mg			
Norlestrin 2,5 mg	1	1	0
Lyndiol 22	21	7	14
Enovid E	3	1	2
Ortho-Novum 5 mg	1	1	0
	26	10	16
Gestagengehalt über 5,1 mg			
Ovral	34	10	24
Ovulen 1 mg	7	2	5
Ovulen 0,5 mg	1	0	1
	42	12	30
Insgesamt	102	39	63

DISKUSSION

Überblickt man das vorliegende Material, so ergibt sich kein einheitliches Bild, die Aussagen der Autoren widersprechen sich zum Teil diametral. Das liegt sicher zum einen daran, daß die Erforschung der Nebenwirkungen der oralen Contraceptiva (OC), zumindest was den neurologischen Teil betrifft, noch nicht sehr weit gediehen ist.
Man kann erst auf Einzelbeobachtungen oder kleinere Serien zurückgreifen, bei denen Zufallserscheinungen noch eine große Rolle spielen können, zumal Vergleichskollektive in den meisten Fällen fehlen. So kann es durchaus sein, daß Ergebnisse sich nach außen gleichwertig gegenüberstehen und genau entgegengesetzt verhalten, jedoch in Wirklichkeit nur die Randpunkte einer Verteilungskurve darstellen, die zwar ins Auge springen, aber in der Gesamtbetrachtung des Problems nur die Extreme sind, zwischen denen die repräsentativen Beobachtungen angesiedelt sind. Will sagen, mit herausgepickten Fällen kann man eine Sache und gleichzeitig ihr Gegenteil beweisen.
Das heißt nun nicht, daß Einzelbeobachtungen jegliche Bedeutung abgesprochen werden sollen, keineswegs, man sollte sie jedoch mehr als Hinweise denn als Beweise werten.
Die epidemiologischen Reihen leiden in ihrer Aussagekraft wiederum an den zu oft nicht hinreichenden Auswahlkriterien, was das Probandengut betrifft, und der geringen Spezifizierung der Ergebnisse. Die methodologischen Unterschiede zwischen den Arbeiten erschweren darüber hinaus genaue Vergleiche.
Zum anderen ergeben sich die Schwierigkeiten aus den Krankheitsbildern selbst, die komplexe psychophysische Reaktionen darstellen, deren Ursachen und Abläufe noch weitgehend ungeklärt sind.

Welche Rolle sollten nun hier die Ovulationshemmer bei der Entwicklung neurologischer Symptome spielen?
Die Vermutung eines irgendwie gearteten ätiologischen Zusammenhangs ergibt sich aus der Beobachtung von erhöhter Neigung zu Gerinnungsstörungen unter OC, ähnlich wie in der Gravidität, darüber hinaus lehrte die Erfahrung, daß die hormonellen Umstellungen während der Schwangerschaft und im Wochenbett zu Thrombosen führen können und damit auch zu Insulten, die wiederum auch bei Frauen auftraten, die OC nahmen.
RABE/BENSCH (44) meinen dazu: "So naheliegend der Analogieschluß von thromboembolischer Komplikation während der Gravidität und Partus einerseits und unter OC andererseits ist, so unklar sind die Vorbedingungen oder die zusätzlichen Faktoren, derer es zweifellos bedarf, um das Ereignis eines apoplektischen Insults zu erklären."
Wenden wir uns deshalb näher der Frage der Ätiologie und Pathogenese der cerebrovasculären Ereignisse zu, wobei durchaus eine Verbindung zwischen Insulten, Migräne und diffusen Kopfschmerzen besteht.
FAGERHOL et al. (30) stellten fest, daß Östrogen allein oder in Verbindung mit Progesteron Veränderungen im Gerinnungssystem bewirkt und zu einem gesteigerten Thromboserisiko führt.
Östrogen erhöht den Spiegel von Faktor II, Faktor VII, IX und X. Während der Gerinnung wird Antithrombin verbraucht, die Serum-Antithrombin-Aktivität sinkt. Östrogene bewirken nun einen weiteren Abfall des Antithrombin III, das 70 % der Antithrombin-Aktivität darstellt. Die Antiplasminkonzentration steigt ebenfalls bei Östrogenen und Östrogen-Gestagen-Gemischen, nach HORNE et al. (52). Diese Veränderung hat einen inhibitorischen Effekt auf die fibrinolytische Aktivi-

tät. DONAYRE und PINCUS (24) fanden eine Vermehrung des Fibrinogens, BRODSKY (10) eine Verkürzung der Thrombotestzeit, POLLER (90) einen Anstieg der Serumspiegel von alpha-II-Makroglobulin, Transferrin sowie der IgG; und der Triglyceride, des Cholesterins und der Lipoproteine, nach HAZZARD et al. (47). Eine Veränderung des elektrolytischen Verhaltens der Blutplättchen und eine Verstärkung der durch Adenosindiphosphat und Noradrenalin induzierten Plättchenaggregation beschreiben ELKELES et al. (26). Nach HOWIE et al. (53) treten während des normalen Zyklus oder bei der Gestagentherapie keine signifikanten Veränderungen bei der Koagulation oder Fibrinolyse auf.

In Frage kommen aber auch Veränderungen der Blutgefäße selbst durch OC. Unter Enovid-Behandlung traten an Kaninchengefäßen, laut DANFORTH et al. (20), eine Verdickung der Muscularis, eine Abnahme des Kollagenanteils, Verdünnung und verringerte Elastizität der Elastica, eine Retikulumzersplitterung und eine Abnahme der sauren Mucopolysaccharide auf. Die Veränderungen waren voll reversibel.

GOODRICH und WOOD (37, 36) beobachteten ein Erlahmen des Venentonus bei Frauen während der Schwangerschaft und bei Nichtschwangeren unter OC. Sie folgerten, daß ein Verlust des Tonus zur Verlangsamung des Blutflusses führen müsse.

In den Lungenarterien bei Frauen, die während OC-Behandlung starben, fanden IREY et al. (58) plexiforme Intimaproliferationen, die offensichtlich zu lokalen Thrombosen geführt hatten.

ALTSHULER et al. (1) berichteten von fibrinoiden Schwellungen der cerebralen Arterienwände nach OC. In beiden Fällen von POLTERA (91) bestanden die Veränderungen der Gefäßwände in endothelialen Proliferationen, Ödemen und entzündlichen Reaktionen und degenerativen Prozessen.

WALSH et al. (117) und HOLLWICH et al. (51) beobachteten in den Augengefäßen Entzündung und Ödem des Nervus opticus, Thrombosen und Entzündungen der Retinagefäße. HOLLWICH fand heraus, daß nach Absetzen der OC der Fundus sich wieder normalisierte. Nach HUHN (54) sind Gerinnungsstörungen und Gefäßwandschäden die beiden pathogenetischen Hauptfaktoren bei der Entstehung cerebraler venöser Thrombosen.
ENZELL und LINDEMALM (28) hatten bei ihren Patienten Emboli ungeklärter Herkunft nachweisen können.
REISNER (95) diskutiert die Möglichkeit einer pathogenetischen Reaktionskette über ein allergisches Geschehen, er zitiert HOLLER (50), die an das Sanarelli-Shwartzman Phänomen denkt. Bei den cerebralen Insulten im arteriellen Gefäßabschnitt nimmt PENDL (86) an, "daß es zuerst im Rahmen einer migräniformen Attacke zum Vasospasmus kommt - belegt durch einen eigenen Fall eines angiographisch nachgewiesenen, zwei Stunden währenden Mediaverschlusses - dann zur Stasis und dadurch zur Formation eines wandständigen Thrombus."
Allgemein werden Gefäßspasmen hervorragende Bedeutung zugeschrieben bei der Entwicklung der transsienten ischämischen Symptome bei der Migräne, wie auch der permanenten neurologischen Ausfälle. 75 % der OC-Patientinnen KJAERs (64) hatten Anzeichen pathologisch gesteigerter vasomotorischer Reaktion mit einer Tendenz zu Gefäßspasmen. Deshalb ist es begründet zur Migräne Parallelen zu ziehen, bei der sowohl flüchtige wie dauernde focale Ausfälle mit Vasospasmen in Beziehung zu stehen scheinen und bei der der regionale Blutfluß im Gehirn während dieser Phase beträchtlich vermindert ist.

WHITTY et al (121) schreiben den Veränderungen im Spiegel bestimmter biologisch aktiver Amine eine bedeutende Rolle zu. Gemeint sind Amine, die speziell vasomotorische und schmerzerzeugende Effekte haben. Serotonin genießt große Aufmerksamkeit, es hat vasokonstriktorische Eigenschaften. Bei Beginn des Migräneanfalls sind die Plasma-Serotonin-Spiegel nachweislich erhöht und sinken bei Weiterentwicklung der Kopfschmerzen (LANCE 70). Zusätzlich kann Oligurie, reduzierte Darmmotilität und Nausea bewirkt werden. Auf den ersten Blick würde dies ein Mechanismus für viele Erscheinungen der Migräne sein. Anfangs erhöhte Serotoninspiegel würden vasokonstriktorische, gastrointestinale und renale Veränderungen bewirken, und beim Abfall des Spiegels könnte Vasodilatation resultieren.
Die genaue zeitliche Abfolge von Zeichen und Symptomen während des Anfalls wirft, so WALSH (117) Schwierigkeiten für diese Theorie auf, außerdem ist die Frage nach dem Auslöser der Veränderung des Serotoninspiegels nicht beantwortet. Die Rolle des Serotonins bei der Migräne ist noch ungeklärt.
Eine große Zahl schmerzerregender Substanzen aus der Gruppe der Plasma-Kinine, die bei lokalen Gewebstraumen bekanntermaßen wirken, wurden auch während Migräneattacken in den betroffenen Gefässen gefunden. Aber auch hier bleibt die Frage offen ob sie Ursache oder Folge der Attacke sind.
Die Salz- und Wasserretention, hauptsächlich Natrium, verursacht durch die Östrogenkomponente der OC, wird oft verantwortlich gemacht für praemenstruelle Kopfschmerzen und tritt auf, wenn die Patienten Gewichtszunahme bemerken (GREEN 43).
Es ist bekannt, daß Migräne bei manchen Patientinnen mit Diuretika verhindert werden kann.

CAMPBELL (13) fand während Migräneanfällen Natriumretention und Ödeme. WHITTY et al. (120) stellten fest, daß Ödeme zwar im Gewebe und vermehrt Flüssigkeit im Kreislauf auftraten, aber nicht in den Gefäßwänden.
MAZAL (77) fand eine Erhöhung der Plättchenaggregabilität.
GRANT (40) fand bei wachsendem Östrogengehalt der OC im Endometrium Arteriolen in größerer Anzahl und Stärke, wo sie in Beziehung zu steigenden Migräneanfällen standen. Er schließt daraus, daß die Gefäßveränderungen des Endometriums ebenso in anderen Körperorganen auftreten können. Außerdem stellte er (39) einen steilen Anstieg der Aktivität der Monoaminoxydase der Drüsen des Endometriums in der späten sekretorischen Phase des normalen Zyklus fest. Wenn OC mit einem hohen Gestagengehalt genommen werden, bleiben die MAO-Werte den ganzen Zyklus hindurch hoch. Und Kopfschmerzen traten wiederum bei den OC auf, die zu sehr hohen oder niedrigen Spiegeln der Monoaminoxydase-Aktivität führten.
Soweit die Erklärungsversuche für die Entwicklung der neurologischen Symptomatik unter OC. Man sieht, die Ätiologie und Pathogenese der cerebralen Veränderungen ist noch weitgehend unerforscht, zur Klärung dieser Frage wird es noch eingehender Studien bedürfen.
Das gleiche gilt auch für die Frage nach den "Auslösern". Während die meisten Autoren bei den thrombotischen und haemorrhagischen Insulten die Östrogene als zumindest Mitverursacher verantwortlich machen, besteht bei der Migräne keine grundlegende Übereinstimmung. Gestagene werden von einigen als starke Induzenten der Migräne angesehen, andere halten sie für eine effektive Behandlungsmethode.

WHITTY (120) sieht in dem zyklischen Abfall des Progesterons die Ursache der Anfälle. CARROLL (16) hingegen in starken Östrogengaben und GRANT (39) schließlich führt das Verhältnis von Gestagenen zu Östrogenen in der Zubereitung als ursächlichen Faktor an. Kurz und gut, man weiß es nicht, die Spekulationen tendieren bei der Migräne jedoch mehr zur Gestagenkomponente hin, vor allem auf den Abfall des Progesteronspiegels.
Bei einem Teil der Patienten, die OC nahmen, wurden aber noch andere, zu thromboembolischen Erkrankungen disponierende Faktoren gefunden. Es traten auf: Phlebitiden, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nephropathien, Hypertonus, Nikotinabusus, familiäre Belastungen mit Gefäßerkrankungen, Familienanamnese zu Migräne und Migraine accompagnée. FILIPPA et al. (31) sprechen von einer "allgemeinen Disposition" zu thromboembolischen Erkrankungen. Einige dieser Faktoren können wiederum selbst Folge der OC-Behandlung sein, wie Hochdruck (HARRIS 45) oder Veränderungen im Fettstoffwechsel (HAZZARD 47), so daß deren Beitrag, unabhängig von OC, teilweise nur schwer zu werten ist.
Kommen wir zum Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und damit zum Stellenwert, den neurologische Nebenwirkungen unter OC einnehmen.
VESSEY und DOLL (113) schätzen die Morbiditätsrate an Thrombosen in Großbritannien beim Gebrauch von OC 10-fach erhöht. Nach einer Statistik der WHO aus dem Jahre 1966 entfällt eine Venenthrombose auf 2.000 der OC-nehmenden Frauen, während dieses Verhältnis bei den Frauen, die keine OC nehmen 1 : 20.000 ist (KUTAS 69).
VESSEY (115) gab das Risiko für einen Schlaganfall pro Jahr, bei jungen Frauen, die OC konsumieren, mit 1 : 10.000 an. INMAN und VESSEY (56)

fanden das Mortalitätsrisiko für Lungenembolien und cerebrale Thrombosen bei einer Gruppe von 20 bis 30-jährigen Frauen unter OC bei 1,3 von 100.000 Frauen, bei 35 bis 40-jährigen sogar bei 3,4 pro 100.000 Frauen. Gegenüber dem Vergleichskollektiv, das OC nicht benützte, sind diese Zahlen 7 bis 8 mal so hoch.
MASI und DUGDALE (76) schätzten, nach einem Überblick der amerikanischen Literatur, eine Erhöhung der Morbidität und Mortalität für cerebrale Thrombosen unter OC auf das 6-fache.
SARTWELL et al. (48) rechneten mit einer 4,4-mal so hohen Thrombosehäufigkeit unter OC, dabei zeigten die Sequenzpräparate ein höheres Risiko als die Kombinationspräparate. Dagegen sahen INMAN et al. (57) bei den Sequenzpräparaten keinen Anstieg des Risikos. Und SARTWELL wiederum schätzte, daß 25 % der Fälle idiopathischer Thrombosen auf OC zurückzuführen seien.
INMAN und VESSEY (56) fanden, daß in GB nur 15 % der thromboembolischen Todesfälle von OC-Patientinnen dem "Committee on Safety of Drugs" gemeldet werden, so daß die Dunkelziffer doch recht hoch liegt.
Relative Einigkeit besteht insofern, als das Risiko durch Schwangerschaft und Geburt höher einzuschätzen ist. MASI und DUGDALE (76) sahen in den USA keinen signifikanten Anstieg der Mortalität seit Einführung der OC und schließen daraus, daß jedes cerebrovasculäre Risiko durch den Gebrauch von OC nicht größer war, als die Mortalitätssenkung durch andere Faktoren, und da besonders die sinkende Rate an Schwangerschaften und Geburten. Mit Sicherheit die Größe des Anstiegs des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos durch Schlaganfälle bei gesunden Frauen, die OC nehmen, anzugeben, ist mit den bestehenden Daten jedoch nicht möglich.

Wenig anders sieht das Problem bei der Inzidenz von Migräne und diffusen Kopfschmerzen aus. Bei DESROSIERS' (22) Patientinnen schwankte die Inzidenz zwischen 11 - 32 %. MEARS und GRANT (78) gaben bei 166 Frauen die Kopfschmerzenhäufigkeit unter OC mit 11 % an, GRANT fand im ersten Jahr des OC-Gebrauchs eine Kopfschmerzinzidenz von 8 - 60 % bei verschiedenen Östrogenpräparaten. GOLDZIEHER et al. (34) sahen in größeren Serien bei Sequenzpräparaten eine Anfallshäufigkeit von 3,2 % bei Migräne. Dagegen fand MARKUSH (75) in seiner Studie über Migräne bei 451 jungen Frauen keinen Zusammenhang zwischen OC und Migräne.
SLUGLETT et al. (105) beobachteten, daß nach Verordnung von Norethisterone die Kopfschmerzinzidenz allmählich von 22 % auf 5 %, vom Beginn der Therapie bis zum 6. Monat, fiel. Bei SATTERTHWAITE (99) litten 46 % von 600 Frauen während der Menstruation unter Kopfschmerzen, nach Gestagentherapie fiel diese Rate auf 5 - 8 %. Und WHITTY et al. (120) schließlich geben an, daß 51 - 83 % der Frauen, die früher Migräne hatten, nach OC von ihren Beschwerden befreit waren.
Auch hier findet man also widersprüchliche Angaben in der Literatur, nach HAUSER (zit. MÜLLER) (80) schwanken die Nebenwirkungsstatistiken verschiedener Autoren bis um 500 %.
Wenn man ein Resümee ziehen will, so kann man sagen, daß unter OC gehäuft thromboembolische und haemorrhagische Insulte beobachtet werden, wobei der arterielle Schenkel, und hier besonders die A. cerebri media, wesentlich häufiger betroffen war als der venöse. Nach Prodromen, wie Kopfschmerzen, entwickelte die Mehrzahl der Patientinnen akute Halbseitenlähmungen. Der Verlauf der Erkrankung ist uneinheitlich, doch überwiegen deut-

lich die Fälle mit teilweiser oder völliger Restitution. Die Prognose der arteriellen Verschlüsse ist als sehr günstig anzunehmen, dagegen haben, in der Literatur, die Sinusthrombosen meist einen letalen Ausgang.
Der Einfluß der OC auf die Migräne ist sehr unterschiedlicher Natur. Insgesamt zeichnet sich ab, daß präexistierende Migränen gebessert werden können, in der Mehrzahl aber verstärkt und vermehrt erscheinen - bei einem Prozentsatz von etwa 12 % der Frauen treten Migränesymptome während der OC-Behandlung zum ersten Mal auf.
Nachdem 1963 die "Food and Drug Administration" (WRIGHT 122) den Zusammenhang zwischen OC und Insulten nicht als bewiesen ansah, ein endgültiger Beweis steht auch jetzt noch aus, so wird doch heute ein, wie auch immer gearteter, Zusammenhang allgemein gesehen. Verschiedene Auffassungen bestehen vor allem noch in der Art und der Größenordnung der Einwirkung von OC. Einig sind sich die Autoren wiederum, daß bei cerebralen Insulten die OC in den meisten Fällen nicht alleine auslösend sind, sondern andere Faktoren hinzukommen müssen, die im Zusammenwirken dann ein solches Ergebnis bewirken. Unabhängig davon mahnen jedoch die Hinweise aus der Literatur zur Vorsicht. KRANKENHAGEN/KÖHLER (65) empfehlen für die Praxis folgendes Vorgehen:

"1. Bei Frauen, die vor dem 45. Lebensalter einen Hirninfarkt erleiden, muß nach der Einnahme von OC gefragt werden. Wurden Ovulationshemmer genommen, so sind diese abzusetzen.
2. Flüchtige neurologische Ausfälle unter Einnahme von Ovulationshemmern indizieren das Absetzen des Präparates. Sind flüchtige neurologische Ausfälle bereits vor Einnahme von Ovulationshemmern aufgetreten, so sollte der Arzt vorsichtshalber eine andere Methode der Schwangerschaftsverhütung empfehlen.

3. Unter der Einnahme von Ovulationshemmern gehäuft auftretende Kopfschmerzen sind ebenfalls eine Indikation zum Absetzen, besonders dann, wenn die betreffende Patientin vor Einnahme der OC nie oder so gut wie nie unter Kopfschmerzen zu leiden hatte."

Darüber hinaus sollte die Indikation für eine OC-Behandlung sehr streng gestellt werden bei Patientinnen, die unter Risikofaktoren leiden, wie Hypertonus, Varicosis, Adipositas etc., die eine Familienanamnese haben zu Migräne oder Gefäßerkrankungen und bei Patientinnen, die über 40 Jahre alt sind.

Bei der eminenten sozialen Bedeutung der Empfängnisverhütung muß man fordern, daß die Entwicklung besserer Methoden der Antikonzeption mit mehr Nachdruck betrieben wird - dies gebietet, wie eingangs schon bemerkt, die Verantwortung der Ärzte den Frauen gegenüber, zu deren Lasten heute Antikonzeption weitgehend durchgeführt wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand eines Überblicks der verfügbaren englisch- und deutschsprachigen Literatur wird der Zusammenhang zwischen oralen Contraceptiva und neurologischen Nebenwirkungen aufgezeigt. Dabei stehen die cerebrovasculären Ereignisse, unterteilt in arterielle und venöse Veränderungen, sowie die Kopfschmerzen, echte Migräne und diffuse Kopfschmerzen im Vordergrund. Die Ergebnisse aus den klinischen Berichten, wie auch epidemiologische Studien machen eine positive Korrelation zwischen OC und neurologischen Erkrankungen genannter Art wahrscheinlich.

In der Diskussion wird auf die Rolle der OC bei der Ätiologie und Pathogenese cerebraler Gefäßerkrankungen eingegangen, die verschiedenen Theorien werden wiedergegeben.

Es wird auf die Schwierigkeit bei der Isolierung des kausalen Faktors hingewiesen und die Meinung der meisten Autoren zusammengefaßt, wonach OC allgemein nur in Verbindung mit anderen Faktoren in der Lage sind, obige Veränderungen zu verursachen.

Das Morbiditätsrisiko wird in den Arbeiten unterschiedlich gewertet, bei der Migräne durchschnittlich 12 % Neuerkrankungen, bei den Insulten im Durchschnitt 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber Frauen, die keine OC nehmen.

Abschließend wird darauf hingewiesen, daß bei Patientinnen mit bekannten Risikofaktoren die Indikation zu OC streng gestellt werden sollte. Wegen der besonderen sozialen Bedeutung der Empfängnisverhütung wird die Forderung nach der Entwicklung gefahrloserer Verhütungsmethoden aufgestellt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTSHULER I.H., MC LAUGHLIN R.A., NEUBUERGER K.T.: Neurological Catastrophe related to Oral Contraceptives. Arch. Neurol. (Chicago) 19, 264-273 (1968)

2. AMREICH I.: Antikonzipientia und die durch sie verursachten Schäden. Wien. Med. Wschr. Nr. 1, 9-14 (1962)

3. ASK-UPMARK E.: The relationship between thrombophlebitis, thrombosis, embolism and the use of the oral contraceptive agents. Drug Induced Diseases, Meyler L., Peck H.M., New York: Excerpta Medica Foundation, 211-217 (1968)

4. ASSMUS H., THIELE R.M.: Intrakranielle Sinus- und Venenthrombosen bei Gebrauch von Ovulationshemmern. Med. Welt 24, 779-81 (1973)

5. ATKINSON E.A., FAIRBURN B., HEATHFIELD K.W.: Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception. Lancet 1, 914 (1970)

6. BANNA M., FORSTER J.B., TOMLINSON B.E.: Non-filling of the intracranial circulation in association with carotid hypoplasia and dural sinus thrombosis. A case report. Angiology 23 536-48 (1972)

7. BERGERON R.T., WOOD E.H.: Oral contraceptives and cerebrovascular complications. Radiology 92 231-38, 258 (1969)

8. BICKERSTAFF E.R., HOLMES I.M.: Cerebral arterial insufficiency and oral contraceptives. Brit. Med. J. 1, 726-29 (1967)

9. BOFFA P.S.: The incidence of side-effects with a low-oestrogen contraceptive pill. The Practitioner 206, 263-65 (1971)

10. BRODSKY I., LEWIS G., ROSS E.: Effect of pregnancy or a progestational drug on blood coagulation as measured by the thrombotest. Obstet. Gynec. 24, 213-17 (1964)

11. BUCHANAN D.S., BRAZINSKY J.H.: Dural sinus and cerebral venous thrombosis. Incidence in young woman receiving oral contraceptives. Arch. Neurol. 22, 440-44 (1970)

12. BULL M.J.V.: Side effects of the pill. Brit. Med. J. 3, 295 (1973)

13. CAMPBELL D.A., HAY K.H., TONK E.M.: An investigation of the salt and water balance in migraine. Brit. Med. J. 2, 1424 (1951)

14. CAREY H.M.: Principles of oral contraception. 2. Side effects of oral contraceptives. Med. J. Aust. 2 1242-50 (1971)

15. CARROLL J.D.: Migraine - General Management. Brit. Med. J. 2, 756-57 (1971)

16. CARROLL J.D., GRANT E.C.: Die Wirkung von oralen Antikonzeptiva auf Blutgefäße und Migräne. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 163, 212-15 (1973)

17. COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMAN: Oral contraceptives and stroke in young woman. JAMA 231, 718-22 (1975)

18. COMER T.P., TUERCK D.G., BILAS R.A., CLOW S.F., FALERO F., RASKIND R.R.: Comparison of strokes in women of childbearing age in Rochester, Minnesota and Bakersfield, California, Angiology 26, 351-55 (1975)

19. COMMITTEE ON SAFETY OF DRUGS: Circular No. 9 (1969)

20. DANFORTH D.N., MANALO-ESTRELLA P., BUCKINGHAM J.C.: The effect of pregnancy and of Enovid on the rabbit vasculature. Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 952 (1964)

21. DESROSIERS J.A.J.: Un Nouvel Agent Anticonceptionnel, Le Lyndiol Pris Selon Une Nouvelle Methode Cyclique. Union Med. du Canada 97, 869-89 (1968)

22. DESROSIERS J.A.J.: Headaches related to contraceptive therapy and their control. Headache 13, 117-24 (1973)

23. DIDDLE A.W., GARDNER W.H., WILLIAMSON P.J.: Oral contraceptive medications and headache. Amer. J. Obstet. Gynec. 105, 507-11 (1969)

24. DONAYRE J., PINCUS G.: Effects of Enovid on blood clotting factors. Metabolism 14, 418-21 (1965)

25. DRILL V.A., CALHOUN D.W.: Oral contraceptives and thromboembolic disease. J. Amer. Med. Ass. 77, 206 (1968)

26. ELKELES R.S., HAMPTON J.R., MITCHELL J.R.A.: Effect of oestrogens on human platelet behavior. Lancet 315 (1958)

27. ENDTZ L.J., MULDER O.G.: Hirnvenenthrombose and Antikonzeptiva. Radiologe 11, 416 (1971)

28. ENZELL K., LINDEMALM G.: Cryptogenic cerebral embolism in women taking oral contraceptives. Brit. Med. J. 4, 507-12 (1973)

29. FAIRBURN B.: Intrcranial venous thrombosis complicating oral contraception: Treatment by anticoagulant drugs. Brit. Med. J. 2, 647 (1973)

30. FAGERHOL M.K., ABILDGAARD U., BERGSJO P., JACOBSEN J.H.: Oral contraceptives and low Antithrombin III concentration. Lancet 1, 1175 (1970)

31. FILIPPA G., REGLI F., NOSEDA G.: Kausalzusammenhänge zwischen Einnahme oraler Kontrazeptiva und neurologischen Komplikationen? Münd. Med. Wschr. 109, 691 (1967)

32. FOGELHOLM R., NARVA E.V.: Cerebrovascular accidents during oral contraception. Acta Neurol. Scand. 46, 252 (1970)

33. GARDNER J.H., VAN DEN NOORT S., HORENSTEIN S.: Cerebrovascular disease in young woman taking oral contraceptives. Neorology (Minneap.) 17, 297-98 (1967)

34. GOLDZIEHER J.W. ET AL.: New Oral contraceptive: sequential estrogen and progestin. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 404 (1964)

35. GOLDZIEHER J.W., MOSES L., AVERKIN E., SCHEEL C., TABER B.Z.: A placebo controlled double-blind crossover investigation of side-effects attributed to oral contraceptives. Fertil. and Steril. 22, 609 (1971)

36. GOODRICH S.M., WOOD J.E.: The effect of estradiol-17ß on peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 407 (1966)

37. GOODRICH S.M., WOOD J.E.: Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during oral contraceptive therapy. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 740 (1964)

38. GRANT E.C.G.: Relation of arterioles in the endometrium to headache from oral contraceptives. Lancet 1, 1143 (1965)

39. GRANT E.C.G., PRYSE-DAVIS J.: Effect of Oral Contraceptives on Depressive Mood Changes and on Endometrial Monoamine Oxidase and Phosphatases. Brit. Med. J. III, 777 (1968)

40. GRANT E.C.G.: Relation between headaches from oral contraceptives and development of endometrial arterioles. Brit. Med. J. 3, 402-05 (1968)

41. GRANT E.C.G.: Venous effects of oral contraceptives. Brit. Med. J. 4, 74 (1969)

42. GRANT E.C.G., PRYSE-DAVIS J., GOODWIN P.M., CARROLL J.D.: Der Einfluß von Hormonen auf den Kopfschmerz bei Frauen und die damit verbundenen Veränderungen am Endometrium. Münch. Med. Wschr. 117, 1523-24 (1975)

43. GREEN R.: Menstrual headache. Res. Clin. Stud. Headache 1, 62-73 (1967)

44. GSCHWEND J.: Die Ovulationshemmer aus neurologischer Sicht. Schweiz. Med. Wschr. 106, 664-47 (1976)

45. HARRIS P.W.R.: Malignant hypertension associated with oral contraceptives. Lancet 2, 466 (1969)

46. HAUSER G.A., SCHUBIGER V.: Nebenerscheinungen der ovulationshemmenden Präparate. Arch. Gynäk. 202, 175 (1965)

47. HAZZARD W.R., SPIGER M.J., BAGDADE J.D., BIERMAN E.L.: Studies on the mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives. New Engl. J. Med. 280, 471 (1969)

48. HEYMAN A., ARONS M., QUINN M., CAMPLONG L.: The role of oral contraceptive agents in cerebral arterial occlusion. Neurology 19, 519 (1969)

49. HILL H.: Oral contraception. The Practitioner 205, 5-12 (1970)

50. HOLLER C.: Med. Diss. Würzburg (1965)

51. HOLLWICH F., VERBECK B.: Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Auge. Dt. Med. Wsch. 94, 1761 (1969)

52. HORNE C.H.W., WEIR R.J., HOWIE P.W., SOUDIE R.B.: Effect of combined oestrogen-progestogen oral contraceptives on serum levels of alpha 2 Macroglobulin, Transferrin, Albumin and IgG. Lancet 1, 49 (1970)

53. HOWIE P.W., MALLINSON A.C., PRENTICE C.R.M.: Effect of combined oestrogen-progestogen oral contraceptives, oestrogen and progestogen on antiplasmin and antithrombin activity. Lancet 2, 1329 (1970)

54. HUHN (1965) zit. nach ASSMUS und THIELE (1973)

55. HUISMANS H.: Vorgetäuschter Tumor cerebri durch Ovulationshemmer. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 165, 344-47 (1974)

56. INMAN W.H., VESSEY M.P.: Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in woman of child-bearing age. Brit. Med. J. 2, 193-99 (1968)

57. INMAN, W.H., VESSEY M.P., WESTERHOLM B., ENGELUND A.: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: A report to the Committee on Safety of Drugs. Brit. Med. J. 2, 203 (1970)

58. IREY S.N., TAYLER H.B., MAMON W.C.: Vascular lesions in woman taking oral contraceptives. Archs. Path. 89, 1 (1970)

59. IREY N.S., MC ALLISTER H.A., HENRY J.M.: Oral Contraceptives and stroke in young women: A clinicopathologic correlation. Neurology 28, 1216-1219 (1978)

60. JACOBS G.B., FOER W.H., LADENHEIM J.C., PILLONR P.R.: Angiographically verified cerebrovascular disease in young woman on oral contraceptives without previous neurological illness. Angiology 22, 511-20 (1971)

61. JENNETT W.B., CROSS J.N.: Influence of pregnancy and oral contraception on the incidence of strokes in young woman of child-bearing age. Lancet 1, 1019-23 (1967)

62. JICK H., PORTER J., ROTHMAN K.J.: Oral Contraceptives and Nonfatal Stroke in Healthy Young Women. Ann. Intern. Med. 89, 58-60 (1978)

63. KARIM M., AMMAR R., BADAWY S.Z., ISKANDER S.G.: Clinical and pathological evaluation of SH 850 for contraception. J. Egypt. Med. Ass. 52, 214-22 (1969)

64. KJAER M., DE FINE OLIVARIUS B., WAARST A.: Cerebral ischaemic lesions and oral contraception. Dan. Med. Bull. 18, 129-37 (1971)

65. KRANKENHAGEN B., KÖHLER G.K.: Hirndurchblutungsstörungen bei jungen Frauen nach Einnahme von Ovulationshemmern. Dt. med. Wschr. 71, 416-21 (1971)

66. KUDROW L.: The relationship of headache frequency to hormon use in migraine. Headache 15, 36-40 (1975)

67. KÜHNE D.: Klinische Erfahrungen mit Ovosiston zur Ovulationshemmung. Dtsch. Gesundh.-Wes. 8, 377 (1966)

68. KÜHNE D., GÖTZE P.: Verschlüsse der A. cerebri posterior unter besonderer Berücksichtigung des Nikotinabusus und der hormonalen Antikonzeptiva. Fortschr. Neurol. Psychiat. 46, 1-28 (1978)

69. KUTAS M., BODOSI M.: Orale Antikonzeptionsmittel und Schädigung des Zentralnervensystems. Münch. Med. Wschr. 2, 42 (1971)

70. LANCE J.W.: The mechanism and management of headache. London: Butterworth (1969)

71. LARSSON-COHN U., LUNDBERG P.O.: Headache and treatment with oral contraceptives. Acta Neurol. Scand. 46, 267-78 (1970)

72. LIGGINS G.C.: Hormonal steroid contraceptives II: Clinical considerations. Drugs 1, 461-99 (1971)

73. LITERATURE SEARCH No. 70-2: Adversive effects of oral contraceptives. Nat. Library of Med., Bethesda (Maryland) (1970)

74. LORENTZ I.T.: Parietal lesion and Enavid. Brit. Med. J. 2, 1191 (1962)

75. MARKUSH R.R., ET AL.: Epidemiologic study of migraine symptoms in young woman. Neurology 25, 430 (1975)

76. MASI A.T., DUGDALE M.: Cerebrovascular diseases associated with the use of oral contraceptives. A review of the English language literature. Ann. Intrn. Med. 72, 111-21 (1970)

77. MAZAL S.: Migraine Attacks and Increased Platelet Aggregability Induced by Oral Contraceptives. Aust. NZ J. Med. 8, 646-648 (1978)

78. MEARS E., GRANT E.C.G.: "Anovlar" as an oral contraceptive. Brit. Med. J. 2, 75 (1962)

79. MEARS E.: Ovulation inhibitors: Large-scale clinical trials. Intern. J. Fertil. 1, 1-9 (1964)

80. MÜLLER W.: Unsere Erfahrungen mit dem Ovulationshemmer "Ovosiston". Zschr. ärztl. Fortbild. 61, 1177 (1967)

81. MUMENTHALER M., HUBER P., GRANDJEAN P.: Cerebrovasculäre Insulte bei jungen Frauen. Ätiologische Analyse. Pathogene Rolle von Ovulationshemmern. Z. Neurol. 198, 46-64 (1970)

82. NOTELOVITZ M., FUNSTON S.: Clinical evaluation of a normophasic oral contraceptive. S.Afr. Med. J. 47, 1943-47 (1973)

83. OKAWARA S.H., CALKINS R.A.: Cerebral arterial occlusive disease with teleangiectasia associated with oral contraceptives. Arch. Neurol. 29, 60-62 (1973)

84. ØSTERGAARD E.: Oral anticonception: Side effects and risks. Acta Obst. et Gynec. Scand 48, 57 (1969)

85. PENDL G.: Passagere Mediaverschlüsse unter oralen Ovulationshemmern. Z. Neurol. 203, 65-72 (1972)

86. PENDL G.: Zerebrovasculäre Ereignisse unter oralen Ovulationshemmern. Münch. Med. Wschr. 115, 178-82 (1973)

87. PETITTI D.B., WINGERD J.: Use of Oral Contraceptives, Cigarette Smoking, and Risk of Subarachnoid Haemorrhage. Lancet 2, 234-236 (1978)

88. PETITTI D.B., WINGERD J., PELLEGRIN F., RAMCHARAN S.: Oral Contraceptives, Smoking, and Other Factors in Relation to Risk of Venous Thromboembolic Disease. Am. J. Epidemiol. 108, 480-485 (1978)

89. PINCUS G., ROCK J., ET AL.: Fertility control with oral medication. Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 1333 (1958)

90. POLLER L., PRIEST C.M., THOMPSON J.M: Platelet aggregation during oral contraception. Brit. Med. J. 1, 273-73 (1969)

91. POLTERA A.A.: The pathology of intracranial venous thrombosis in oral contraception, J. Path. 106, 209-18 (1972)

92. POSER S.: Orale Ovulationshemmer - Indikationen und Komplikationen aus neurologischer Sicht. Fortschr. Neurol. Psychiat. 45, 412-419 (1977)

93. PRESTON S.N.: The oral contraceptive controversy. Amer. J. Obstet. Gynec. 111, 994-1007 (1971

94. RABE F., BENSCH R.: Neurologische Probleme bei Ovulationshemmern. Med. Welt 24, 87-89 (1973)

95. REISNER H.: Zerebrale Störungen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Oralen Kontrazeptiva. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 163, 6-12 (1973)

96. RICE-WRAY E., BERISTEIN I.I., CERVANTES A.: Clinical study of a continuous daily micro-dose progestogen contraceptive-d-Norgestrel. Contraception 5, 279-94 (1972)

97. RUMMEL G.L.: Erste Ergebnisse einer zyklusangepaßten Östrogen-Interval-Therapie zur Migräneprophylaxe. Med. Welt 26, 838-42 (1975)

98. SARTWELL P.E., MASI A.T., ARTHES F.G.: Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. Amer. J. Epidem. 90, 365-80 (1969)

99. SATTERTHWAITE A.P.: A comparative study of low dosage oral contraceptives. Appl. Therap. 6, 410 (1964)

100. SCHOENBERG B.S., WHISNANT J.P., TAYLOR W.F., KEMPERS, R.D.: Strokes in woman of child-bearing age. A population study. Neurology (Minneap.) 20, 181 (1970)

101. SHAFEY S., SCHEINBERG P.: Neurological syndromes occurring in patients receiving synthetic steroids (oral contraceptives). Neurology (Minneap.) 16, 205-11 (1966)

102. SHENDE M.C., LOURIE H.: Sagittal sinus thrombosis related to oral contraceptives. Case report. J. Neurosurg. 33, 714-17 (1970)

103. SIMPSON W.M.: Oral contraceptives and untoward effects coincident with theit use: A review. South. Med. J. 64, 1184 (1971)

104. SISSONS C., HALL D.R.: Intracranial venous thrombosis complicating oral contraception. Lancet 2, 419 (1970)

105. SLUGLETT J., LAWSON J.P.: Side-effects of oral contraceptives. Lancet 2, 612 (1967)

106. SOMERVILLE B.W., CAREY H.M.: The use of continuous progestogen in the treatment of migraine. Med. J. Aust. 1, 1043-45 (1970)

107. SOMERVILLE B.W.: The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. Neurology 22, 355-65 (1972)

108. STARUP J.: Oral antikonception. En sammenlignende undersøgelse af et naert beslaegtet kombinationspraeparat og sekvenspraeparat. Nord Med. 80, 1516-20 (1968)

109. STURTEVANT R.P.: Long-term experience with Enovid among clinic patients: results after 2,5 to 6 years of individual patient use. J. Reprod. Med. 5, 71-75 (1970)

110. SWYER G.I.M.: Brit. Med. J., 803 (1969)

111. THIERY M., VAN KETS H., DEMOL R.: Clinical trial of a new oral contraceptive with a low oestrogen dosage: Restovar. J. Int. Med. Res. 3, 279 (1975)

112. UTIAN W.H.: Oestrogen, headache and oral contraceptives. S. Afr. Med. J. 48, 2105-08 (1974)

113. VESSEY M.P., DOLL R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit. Med. J. 2, 199 (1968)

114. VESSEY M.P., DOLL R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. Brit. Med. J. 2, 651-57 (1969)

115. VESSEY M.P.: Oral contraceptives and stroke. N. Engl. J. Med. 289, 218 (1973)

116. WALLE VAN DE J., WEIJERS M.J.: Clinical evaluation of a new oral contraceptive, "Pregnon". Curr. Med. Res. Opin. 3, 151 (1975)

117. WALSH F.B., CLARK D.B., THOMPSON R.S., NICHOLSOND.H.: Oral contraceptives and neuro-ophtalmologic interest. Arch. Ophthal. (Chicago) 74, 628-40 (1975)

118. WENIG C.: Ischämische zerebrale Insulte bei jüngeren Frauen unter Ovulationshemmern. Münch. Med. Wschr. 115, 1023-28 (1973)

119. WENIG C.: Zerebrale Ischämie und Ovulationshemmer. Dt. Med. Wschr. 99, 1521-25 (1974)

120. WHITTY C.W.M., HOCKADAY J.M., WHITTY M.M.: The effect of oral contraceptives on migraine. Lancet 1, 856 (1966)

121. WHITTY C.M.M.: Migraine variants. Brit. Med. J. 1, 38-40 (1971)

122. WRIGHT I.S.: FDA report on Enovid: ad hoc advisory committee for evaluation of a possible etiologic relation with thromboembolic conditions. J. Amer. Med. Ass. 52, 214-22 (1963)

LEBENSLAUF

Am 6. April 1951 wurde ich, Elmar Zollner, als Sohn des Arbeiters Josef Zollner und seiner Frau Valerie Zollner in Mitterfels geboren.
Von 1957 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Mitterfels und wurde im September 1962 in die Ludwigs-Oberrealschule Straubing aufgenommen. 1963 wechselte ich in das Gisela-Gymnasium München über, das ich im Juni 1971 nach bestandener Reifeprüfung verließ.
Von Oktober 1971 bis Januar 1973 leistete ich im Krankenhaus München Schwabing den Zivildienst als Pflegehelfer ab.
Im Sommersemester 1973 nahm ich an der Ludwig Maximilians Universität München mein Medizinstudium auf, absolvierte 1975 die ärztliche Vorprüfung und legte im Mai 1979 erfolgreich den 3. Teil des Staatsexamens ab.
Am 29. Juli 1979 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.
Am 1.1.1980 trat ich eine Assistenzarztstelle in Bad Aibling an.